DER EINFLUSS VON BAY h 5800 UND BENDIGON^{R} AUF DIE AGGREGATION DER THROMBOZYTEN UND DIE VISKOSITÄT DES BLUTES BEI PATIENTEN MIT OBLITERIERENDEN GEFÄSSERKRANKUNGEN

Johann Kißlinger

1979

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 268177

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0023

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Der Einfluß von Bay h 5800 und Bendigon R auf die Aggregation der Thrombozyten und die Viskosität des Blutes bei Patienten mit obliterierenden Gefäßerkrankungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johann Kißlinger

aus

München

Jahr

1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Herrn Professor Dr. H. Hess möchte ich für die Überlassung des Themas, für die Übernahme des Referates und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung meiner Arbeit sehr herzlich danken.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. N. Zöllner für die Übernahme des Koreferates.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A) EINLEITUNG

Zur Pathogenese obliterierender Gefäßerkrankungen 2

B) HAUPTTEIL

Veränderung der Aggregation der Thrombozyten und der Viskosität des Blutes durch Bay h 5800 und Bendigon R 5

I. Methodik 5

1. Definition rheologischer Begriffe 5
2. Messung der Viskosität von Vollblut und Plasma 8
3. Bestimmung des Hämatokrits 12
4. Thrombozyten- oder Plättchenaggregationstest (PAT) nach Breddin 13
5. Andere untersuchte Parameter 16
6. Pharmakologische Eigenschaften der verwendeten Präparate 17
7. Untersuchte Patienten und Versuchsanordnung 22
8. Statistische Analyse 24

II. Darstellung der Ergebnisse 26

Tabellen 27

Abbildungen 50

Signifikanzprüfung 56

C) DISKUSSION

Auswertung aus den Tabellen, den statistischen Berechnungen und den graphischen Darstellungen 58

D) ZUSAMMENFASSUNG 68

E) LITERATURVERZEICHNIS 70

F) LEBENSLAUF 73

A) EINLEITUNG

Zur Pathogenese obliterierender Gefäßerkrankungen

Ätiologie und Pathogenese der obliterierenden Gefäßerkrankungen sind seit Jahren Gegenstand intensiver physiologischer und klinischer Forschung; heute stehen sich im wesentlichen zwei Theorien, die Lipidtheorie und die Abscheidungstheorie, gegenüber. Nach der Lipidtheorie entsteht die Arteriosklerose durch eine Veränderung der Gefäßwand selbst. Diese beginnt mit Ödemen der Gefäßintima, die durch Einlagerung von Substanzen wie Cholesterin u.a. zu atheromen Plaques umgewandelt werden, dann nekrotisieren und ulcerieren und somit eine Lumeneinengung hervorrufen. Die Abscheidungstheorie apostrophiert die Anlagerung von korpuskulären Bestandteilen des strömenden Blutes an die Gefäßwand (Thrombozyten, Erythrozyten, Fibrinfäden), die langsam in die Gefäßwand inkorporiert werden und so durch die fortschreitende Verdickung der Wand eine Einengung des Gefäßlumens bewirken.
Bereits 1960 berichteten Mustard und Murphy in einer Reihe von Arbeiten über Thrombozytenablagerungen an der Gefäßwand, die sie für einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung arteriosklerotischer Herde hielten (13,14).
Die physiologische Aufgabe der Thrombozyten besteht darin, gemeinsam mit dem plasmatischen Gerinnungssystem, den Organismus vor Blutverlust durch Makro- und Mikroverletzungen zu schützen. Dies geschieht durch die Adhäsion einzelner Thrombozyten an die verletzte Gefäßwand, die Aggregation von Thrombozyten aufeinander zur raschen

Bildung eines die Verletzung abdichtenden Pfropfes, die Anregung der plasmatischen Gerinnung und der Retraktion des Gerinnsels zur Verfestigung und Verstrebung des Thrombozyten-Pfropfes mit Fibrinfäden.

Im Laufe der Zeit wurde eine Reihe von Untersuchungsmethoden entwickelt um die Zahl, Retention, optische Dichte, das Ausbreitungsvermögen, die Adhäsionsfähigkeit und Aggregationsbereitschaft der Plättchen zu bestimmen und etwaige pathologische Erscheinungen und Veränderungen zu erkennen.

So haben Breddin und Bauke den sogenannten Plättchenaggregationstest (PAT) eingeführt, mit dessen Hilfe eine eindeutige Unterscheidung zwischen der reversiblen Plättchenaggregation und der evtl. gleichzeitig stattfindenden irreversiblen Plättchenaggregation (=Agglutination) möglich ist. Sie konnten damit an einer größeren Zahl von Patienten mit klinisch manifester Arteriosklerose wesentlich häufiger eine gesteigerte Aggregationstendenz der Thrombozyten nachweisen als bei Gesunden (3,1).

Neben den Untersuchungen über den Einfluß der Thrombozyten bei der Genese der Arteriosklerose sind in den letzten Jahren auch die Fragen der intravasalen Blutströmung und der Viskosität des Blutes bzw. deren pathologische Veränderungen in den Vordergrund getreten. So haben Dintenfass, Mayer und andere Arbeitsgruppen bei Patienten mit coronaren Herzerkrankungen und obliterierenden Angiopathien eine erhöhte Blutviskosität gegenüber gesunden Personen festgestellt (5,6,12). Untersuchungen von Hess ha-

ben gezeigt, daß äußere Reize, wie Kälteeinwirkung oder das inhalierende Zigarettenrauchen regelmäßig die Viskosität des Blutes, besonders in den Endstrecken der Gefäße, steigern (9,10).

Eine gesteigerte Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten und eine erhöhte Viskosität des Blutes sind also entsprechend den Beobachtungen der vorgenannten Untersucher an der Entstehung der Arteriosklerose beteiligt, wenngleich auslösende Faktoren, Mechanismen und Kinetik noch nicht geklärt sind.

Eine medikamentöse Senkung der Blutviskosität und eine Hemmung der Aggregationsbereitschaft der Thrombozyten wären daher eine Möglichkeit der Therapie von obliterierenden Gefäßerkrankungen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb die Wirkung der beiden Medikamente Bay h 5800 und Bendigon ^{R} auf die Thrombozytenaggregation und die Viskosität von Vollblut und Plasma zu untersuchen.

B) HAUPTTEIL

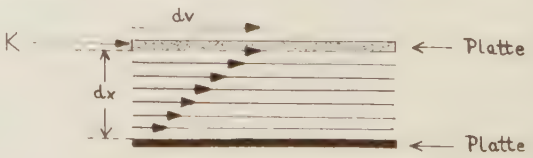
Veränderung der Aggregation der Thrombozyten und der Viskosität des Blutes durch Bay h 5800 und Bendigon R

I. Methodik

1. Definition rheologischer Begriffe

Viskosität - Schergrad/Schergeschwindigkeit - Scherkraft

Die Strömung von Flüssigkeiten beruht auf der gegenseitigen Verschiebung lamellärer Flüssigkeitsschichten. Der Widerstand, den die Flüssigkeitsschichten dieser Verschiebung entgegensetzen, wird als dynamische Viskosität oder innere Reibung bezeichnet. Die innere Reibung oder Zähigkeit sucht die Geschwindigkeit der angrenzenden Schichten auszugleichen, d.h. langsame zu beschleunigen und schnellere abzubremsen (7).

Zur Veranschaulichung soll folgendes Beispiel dienen: Zwischen zwei parallelen Platten befindet sich eine Flüssigkeit. Wird nun die untere Platte festgehalten und die obere durch eine tangential angreifende Kraft parallel zu sich selbst verschoben, so wird die oberste molekulare Flüssigkeitsschicht, die der verschobenen Platte anhaftet, mitbewegt. Die nach unten folgenden Flüssigkeitsschichten versuchen die Bewegung der obersten Schicht zu verlangsamen und geraten dabei selbst in Bewegung, mit Ausnahme der untersten Flüssigkeitsschicht, die der festgehaltenen Platte direkt anliegt und nicht bewegt wird.

Die Geschwindigkeitsdifferenz (dv) zwischen der obersten und untersten Flüssigkeitsschicht, dividiert durch den Abstand (dx) dieser beiden Schichten, ergibt das sog. Geschwindigkeitsgefälle, das auch als Schergeschwindigkeit oder als Schergrad bezeichnet wird. Die Schergeschwindigkeit wird gemessen in $\frac{cm}{sec \times cm} = sec^{-1}$.

Scherkraft ist die in dem Beispiel tangential angreifende Kraft K (dyn), welche die obere Platte verschiebt, bezogen auf die Flächeneinheit (cm^2). Die Scherkraft oder Schubspannung wird demzufolge in dyn/cm^2 gemessen.

Zwischen der dynamischen Viskosität, Schergeschwindigkeit und Scherkraft besteht eine Beziehung, die erstmals NEWTON 1678 in seinem laminaren Reibungsgesetz formuliert hat:

$$\text{Viskosität } (\eta) = \frac{\text{Scherkraft } (\tau)}{\text{Schergeschwindigkeit } (\gamma)} \left[\frac{dyn \cdot sec}{cm^2}\right]$$

η = dynamische Viskosität [Poise]

τ = Scherkraft $\begin{pmatrix} = \text{Tangentialkraft} \\ = \text{Schubspannung} \end{pmatrix} \left[\frac{dyn}{cm^2}\right]$

$\frac{dv}{dx} = \gamma$ = Schergeschwindigkeit = Schergrad $\left[sec^{-1}\right]$

Die Einheit der dynamischen Viskosität ist:

$1 \text{ dyn} \cdot cm^2 \cdot sec = 1\ g^{-1} \cdot sec^{-1} = 1$ Poise (P),

1 Poise (P) = 100 Centipoise (cP).

Die dynamische Viskosität einer homogenen Flüssigkeit ist konstant, nur von der Temperatur abhängig und deshalb für ihre Fließeigenschaft bestimmend.

Strömt eine Flüssigkeit durch eine enge Röhre, so fällt die Viskosität für die Höhe des Stromzeitvolumens besonders stark ins Gewicht. Für das in der Zeit durch eine

Röhre fließende Volumen haben Hagen und Poiseuille im Jahr 1843 unabhängig voneinander folgende Beziehung bei der Strömung von Flüssigkeiten in Röhren gefunden:

$$\frac{V}{t} = \frac{\triangle p \cdot r^4 \cdot \pi}{l \cdot 8 \cdot \eta}$$

Dabei bedeuten:

$\frac{V}{t}$ = Stromzeitvolumen

r = Radius der Röhre

$\triangle p$ = Druckgradient über die Länge der Röhre

l = Länge der Röhre

η = Viskosität der Flüssigkeit

π und 8 = Konstanten

Im Gegensatz zur Strömung zwischen zwei ebenen Flächen, die ein lineares Geschwindigkeitsprofil bildet, hat die Strömung in Röhren ein parabolisches Geschwindigkeitsprofil.

Das Hagen-Poiseuillesche Gesetz ist nur für ideale Flüssigkeiten in starren Röhren im Bereich laminarer Strömung gültig. Blut ist aber keine im physikalischen Sinn ideale (= Newtonsche), sondern eine plastische Flüssigkeit, eine Mischung von Plasma und festen Teilchen. Ferner sind die Wände der Gefäße, mit Ausnahme der Kapillaren, nicht starr, sondern elastisch. Trotzdem kann aber das Hagen-Poiseuillesche Gesetz als Grundlage zum Verständnis der Organdurchblutung und ihrer Regulation dienen.

2. Messung der Viskosität von Vollblut und Plasma

a) Das Brookfield-LFV-Viskosimeter

Zur Messung der Viskosität des Vollblutes und Plasmas wurde das Wells-Brookfield Micro Viscosimeter, Modell LFV der Fa. Brookfield Engineering Laboratories INC (Stoughton/Massachusetts) in der Modifikation nach Schmidt-Schönbein verwendet. Im Gegensatz zu den früher bei hämorheologischen Untersuchungen gebräuchlichen Kapillar- oder Kugelfallviskosimetern handelt es sich hier um ein Rotationsviskosimeter, dessen entscheidender Vorteil ist, daß die Viskositätsmessungen bei verschiedenen, konstanten Schergeschwindigkeiten (=Schergraden) durchgeführt werden können. Die Funktionsweise dieses Rotationsviskosimeters wird als Couette-Meßsystem bezeichnet. Sein Prinzip beruht im wesentlichen auf folgender Vorstellung:
Die laminare Strömung zwischen Rotations- und Ruhezylinder kann man bei sehr engem Spalt mit der ebenen laminaren Strömung zwischen zwei parallelen, unendlich ausgedehnten Platten vergleichen (15).
Der Aufbau des Brookfield-Viskosimeters sei nachstehend kurz erläutert:
Im oberen Teil des Instrumentes befindet sich ein Motor, der über ein Getriebe eine Meßskala in Gang setzt. Die Skala ihrerseits bringt über eine kalibrierte Spiralfeder eine nach unten führende Achse zur Rotation. Ein Zeiger ist fest mit der Achse und über die Feder mit der Skala verbunden. Auf das untere Ende der Achse, das konisch

ausläuft, wird ein durchsichtiger Zylinder fest aufgesteckt. Um diesen inneren, rotierenden Zylinder ist der gleichfalls durchsichtige äußere Zylinder gesteckt und mit zwei Spiralfedern am oberen Teil des Instrumentes festgehalten. Beide Zylinder sind somit nur durch einen minimalen Spalt voneinander getrennt. In diesen Spalt wird durch eine runde Öffnung am Boden des äußeren Zylinders die zu untersuchende Flüssigkeit gepreßt. Wird nun der innere Zylinder über die Achse und den Motor in Rotation gebracht, so setzt die im Spalt befindliche Flüssigkeit aufgrund ihres viskösen Verhaltens dieser Bewegung einen Widerstand entgegen; dadurch wird auf den Rotationszylinder ein bestimmtes Drehmoment ausgeübt, das eine Retardierung der Achse und damit des Zeigers gegenüber der Skala bewirkt. Diesen Geschwindigkeitsunterschied von Zeiger und Skala ermöglicht die dazwischengeschaltete Spiralfeder, die man deshalb als den eigentlichen "Registrator" bezeichnen kann. Ein Saphir, in dem die Achse gelagert ist, greift in das Zusammenspiel von Feder und Achse ein und gewährleistet eine optimale Empfindlichkeit des Gerätes. Eine Libelle erleichtert die genaue Einjustierung des Instrumentes.

Wie bereits oben ausgeführt, kann man die laminare Strömung zwischen Rotations- und Ruhezylinder bei dem sehr engen Spalt mit der ebenen laminaren Strömung zwischen zwei parallelen, unendlich ausgedehnten Platten vergleichen. Dabei ist die Strömungsgeschwindigkeit eine lineare Funktion des Ortes. Der Geschwindigkeitsgradient, d. h.

die Schergeschwindigkeit (γ), ist also konstant. Mit der Wahl der Rotationsgeschwindigkeit kann demzufolge die Schergeschwindigkeit vorgegeben werden. Bei konstanter Schergeschwindigkeit (γ) ist die Viskosität eine Funktion der Scherkraft (τ). Beide verändern sich im gleichen Verhältnis, so daß man durch die Messung der Scherkraft unmittelbar auf die Viskosität schließen kann.
Die sich innerhalb der Flüssigkeit entwickelnde Scherkraft ist eine direkte Funktion des Drehmoments. Da die Schergeschwindigkeit über den Motor vorgegeben wird, ändert sich die Viskosität proportional der Scherkraft. So kann man die relative Viskosität auf der Skala in Prozent des Vollausschlages ablesen. Durch Eichung ist es möglich, die erhaltenen Skalenteile in Poise umzurechnen.

b) Thermostat

Die Viskosität einer Flüssigkeit ist entscheidend von der Temperatur abhängig; damit diese während des Meßvorganges nicht abfällt, muß hier die Temperatur des inneren und äußeren Zylinders auf einer bestimmten Höhe konstant gehalten werden. Das erfolgt durch ein Hohlraumsystem zwischen der inneren und äußeren Wand des Ruhezylinders, das durch zwei einander gegenüberliegende Öffnungen nach außen Verbindung hat; über diese Öffnungen ist das Hohlraumsystem durch einen zuführenden und einen abführenden Schlauch an den Ultra-Thermostat K der Fa. Colora Messtechnik GmbH (Lorch/Württ) angeschlossen. Bei Einschaltung dieses Thermostats wird mittels seiner Pumpe ständig

Wasser gleichbleibender Temperatur durch die Wände des Ruhezylinders transportiert.
Über ein gesondertes Temperaturmeßgerät, dessen Temperaturfühler direkt Anschluß an den Spalt zwischen Ruhe- und Rotationszylinder hat, kann ständig die Temperatur des im Spalt befindlichen Vollblutes bzw. des Plasmas überprüft werden.

c) Meßvorgang
Der Rotationszylinder des Viskosimeters wird auf die Achse gesteckt, der Ruhezylinder durch zwei Haltefedern am Gerät befestigt und sodann der Thermostat eingeschaltet, um beide Zylinder von Zimmertemperatur auf 37° C zu erwärmen.
Das Gerät hat 4 Schergeschwindigkeiten; gemessen wird in der Reihenfolge bei 60, 30, 12 und 6 Umdrehungen pro Minute, was den mittleren Schergraden von 78, 39, 15,6 und 7,8 sec^{-1} entspricht.
Aus dem mit 10 ml Vollblut gefüllten EDTA-Röhrchen werden mit einer Einmalspritze 4,5 ml entnommen und durch die Bodenöffnung des Ruhezylinders in den Couette-Spalt gepreßt und sodann der Motor des Viskosimeters eingeschaltet. Das Röhrchen mit dem restlichen Blut wird in einem Wasserbad mit 37° C aufbewahrt. Nach etwa 30 sec hat sich der Zeiger entsprechend dem jeweiligen Viskositätswert auf der Skala eingestellt; der Zeiger wird sodann durch einen Hebel fixiert, der Motor abgeschaltet und abgelesen. Diese Messung wird zweimal wiederholt und aus den

drei Ergebnissen der Mittelwert gebildet. Nun wird auf die nächstniedere Schergeschwindigkeit zurückgeschaltet und ebenfalls drei Messungen durchgeführt, usw.. Nach der letzten Messung bei Schergrad 7,8 sec^{-1} wird das Vollblut durch die Spritze wieder aus dem Spalt abgezogen und in das im Wasserbad befindliche EDTA-Röhrchen geleert; dasselbe wird nun 10 Minuten bei 3000 Upm zentrifugiert, danach das überstehende Plasma mit einer 5 ml Einmalspritze abgezogen und die Viskosität des Plasmas bei den Schergraden 78, 39 und 15,6 sec^{-1} gemessen.
Zwischen den Messungen der verschiedenen Blutproben (Vollblut oder Plasma) muß der äußere Ruhezylinder vom Gerät und der innere Rotationszylinder von der Achse abgenommen werden. Alle Teile sind mit destilliertem Wasser gründlich zu reinigen und dann zu trocknen.

3. Bestimmung des Hämatokrits

Die Messung des prozentualen Volumenanteils der Blutzellen im Vollblut (= Hämatokrit) erfolgt mit der Zentrifuge. Dazu werden zwei heparinisierte Glaskapillaren (75 mm Länge und 1,1 - 1,2 mm innerer Durchmesser) zu 3/4 mit Vollblut aus dem EDTA-Röhrchen gefüllt, an einem Ende mit Kitt verschlossen und dann 15 min lang bei 4000 Upm zentrifugiert. Anschließend wird mit dem Millimetermaß die Säulenlänge des Gesamtblutes und der geformten Bestandteile ausgemessen und aus diesen Werten der Hämatokrit errechnet. Von jeweils zwei Hämatokritbestimmungen aus einer Blutprobe wird der Mittelwert gebildet.

4. Thrombozyten- oder Plättchenaggregationstest (PAT) nach Breddin

a) Material:

Silikonisierte Glasobjektträger,

Verdünnungs- und Spülflüssigkeit (= 3,8 %ige Na-Citrat-Lsg),

Silikonisierte Meßkölbchen mit 20 - 25 ml Fassungsvermögen,

Rotationsmotoren

mit 20 Umdrehungen pro Minute. Die Motorwelle wird mit Leucoplast umwickelt, bis sich die Meßkölbchen fest aufstecken lassen. Der Motor wird an ein 37°C-Wasserbad so angelegt, daß die Kölbchen ins Wasser eintauchen, wenn sie auf die Welle gesteckt werden.

Färbebank,

Färbeschalen,

40 %ige Formalinlösung,

Kaliumpermanganatlösung 1/10 N,

Giemsa-Färbelösung 1 : 5 verdünnt mit destilliertem Wasser,

Mikroskop mit 80 - 200-facher Vergrößerung.

b) Ausführung

9 ml Blut wird mit einer Einmalkanüle Nr.1 und einer Plastik-Einmalspritze, in der 1 ml 3,8 %iges Natrium-Citrat vorgelegt war, aus der Cubitalvene entnommen. Durch vorsichtiges Hin- und Herschwenken der Spritze wird der Inhalt sorgfältig durchmischt um eine Teilgerinnung zu verhindern. Das Citrat-Blut wird in ein Einmalröhrchen aus Polystyrol mit 12 ml Fassungsvermögen gefüllt und nach etwa 45 Minuten Spontansedimentation der Blutzellen das überstehende plättchenreiche Plasma (= PRP) möglichst vollständig in ein neues Kunststoffröhrchen überpipettiert. Ist die Sedimentation zu langsam, wird die Blutprobe 5 min bei

1000 Upm zentrifugiert. 1,5 ml des PRP werden sodann in ein silikonisiertes 20 ml-Meßkölbchen pipettiert und 10 Minuten lang in einem Wasserbad von 37° C durch einen Elektromotor rotiert. Anschließend wird das rotierte PRP in ein Kunststoffröhrchen, in dem 4 ml Na-Citrat vorgelegt sind, gekippt, der gesamte Inhalt des Röhrchens gut durchmischt und mit der Plasmaverdünnung ein silikonisierter Glasobjektträger 30 Minuten lang überschichtet. Danach wird das Präparat in einer Na-Citratlösung mehrmals kräftig geschwenkt, wobei die meisten Erythrozyten und Leucozyten vom Präparat abfallen; die Thrombozyten haften sehr fest. Die fünfminütige Fixation in einer Schale mit 40 %igem Formalin und die anschließende vorsichtige Spülung des Präparats mit Aqua dest. sind die nächsten Schritte. Um eine bessere Farbaufnahme zu erreichen, werden die fixierten Objektträger zur Oxydation 5 Minuten in eine 1/10 normale Kaliumpermanganatlösung getaucht und dann erneut mit Aqua dest. gespült. Abschließend wird das Präparat 1 Stunde in einer 1:5 verdünnten Giemsa-Lösung gefärbt, mit Leitungswasser abgespült und an der Luft bei Zimmertemperatur getrocknet. Nach der Lufttrocknung ist das Präparat unbegrenzt haltbar, gegenüber Abwischen und Berühren jedoch sehr empfindlich.

c) Beurteilung

Die gefärbten Präparate werden unter dem Mikroskop bei 160-facher Vergrößerung (10er Okular und 16er Objektiv)

ausgewertet, wobei jeweils das Präparat in seiner ganzen Ausdehnung durchgemustert wird. Die Thrombozyten liegen im wesentlichen einzeln, teils ausgebreitet, teils nicht ausgebreitet als sogenannte "Spinnenformen". Wesentlich ist die Unterscheidung zwischen der reversiblen Aggregation und der irreversiblen Aggregation. "Reversible" Aggregate bestehen aus funktionsfähigen Plättchen, die sich lose aneinander gelagert haben. Die Zellgrenzen der einzelnen Thrombozyten sind erkennbar. Im Reagenzglas lassen sich reversible Aggregate durch Schütteln wieder auflösen. Irreversible Aggregate (= Agglutinate) erscheinen unter dem Mikroskop als dunkle Farbflecke mit fadenförmigen Ausläufern. Sie bestehen aus Plättchen, die unter teilweiser Zerstörung der Zellmembran miteinander verschmolzen sind. Der deutliche Funktionsverlust zeigt sich in der Unfähigkeit, sich auszubreiten, zu haften und die Retraktion auszulösen.

Bei der Beurteilung der PAT-Präparate unterscheidet man fünf Stufen:

Stufe 1 Man findet nur einzeln liegende, ausgebreitete Plättchen.

Stufe 2 Neben einzeln liegenden Plättchen finden sich einige wenig reversible Aggregate, ohne wesentliche Verminderung der einzelnen Plättchen. Die PAT-Stufen 1 und 2 sind normale Befunde.

Stufe 3 Man findet vorwiegend reversible, aber auch einzelne irreversible Aggregate. Die Zahl der ausgebreiteten Plättchen ist deutlich vermindert. Die PAT-Stufe 3 ist Ausdruck einer gesteigerten

Aggregationsneigung.

Stufe 4 Die irreversiblen Aggregate überwiegen gegenüber den reversiblen, die Zahl der ausgebreiteten Plättchen ist deutlich vermindert. Die PAT-Stufe 4 spricht für eine gesteigerte Aggregationsneigung.

Stufe 5 Es finden sich ausschließlich irreversible Aggregate. Die PAT-Stufe ist Ausdruck einer maximalen Aggregationsneigung.

Außerdem lassen sich Zwischenstufen abtrennen, wenn die eindeutige Zuordnung zu einer Gruppe nicht möglich ist. Die PAT-Stufe wird dann mit 1-2, 2-3, 3-4 oder 4-5 bezeichnet.

5. Andere untersuchte Parameter

a) Triglyceride

Die Bestimmung der Triglyceride erfolgte nach der vollenzymatischen Methode über ihren Glycerin-Gehalt mit dem Boehringer-Reagens.

b) Cholesterin

Die Bestimmung des Cholesterins wurde mit dem enzymatischen Farb-Test durchgeführt (Boehringer-Reagens Cholesterinesterase/Cholesterinoxydase/Farbreaktion).

c) Kalium

Es wurde das übliche flammenphotometrische Verfahren angewendet.

d) Blutdruck

Die Messung des Blutdrucks erfolgte mittels der Methode nach Riva-Rocci/Korotkow, jeweils an beiden Armen, im Sitzen. Jede Messung wurde zweimal hintereinander durchgeführt, wobei der jeweils niedrigste Wert aus beiden Messungen dokumentiert wurde. Der arterielle periphere Mitteldruck wurde aus dem diastolischen Druck + 1/3 der Blutdruckamplitude (Blutdruckamplitude = Differenz zwischen systolischem und diastolischem Druck) errechnet.

6. Pharmakologische Eigenschaften der verwendeten Präparate

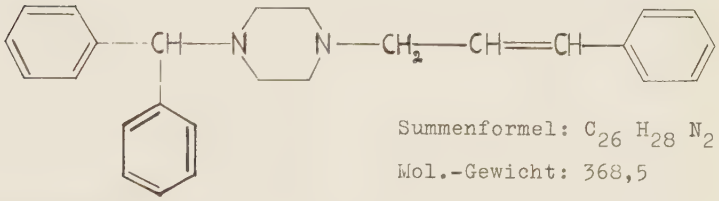
Medikament Bay h 5800

1 Oblongtablette Bay h 5800 enthält:

a) 50 mg Cinnarizin
b) 500 mg Inositolnikotinat

Als Indikation für dieses Kombinationspräparat werden vom Hersteller periphere und cerebrale Durchblutungsstörungen und hierauf beruhende Symptome, wie Paraesthesien, Kältegefühl an den Beinen, Cyanose, Ulcera und Nekrosen, angegeben. Schwindel, Vergeßlichkeit, Konzentrationsschwäche sowie erhöhte Serumlipid- und Serumcholesterinspiegel werden als weitere Indikationen angeführt. Je nach Ausmaß des Beschwerdebildes ist 2-3 mal täglich 1 Oblongtablette einzunehmen.

a) Cinnarizin ist chemisch ein N-1-(diphenylmethyl)-4--(3-phenyl-2-propenyl)-piperazin und hat die Konstitution:



Summenformel: $C_{26}\ H_{28}\ N_2$

Mol.-Gewicht: 368,5

Wirkungsweise

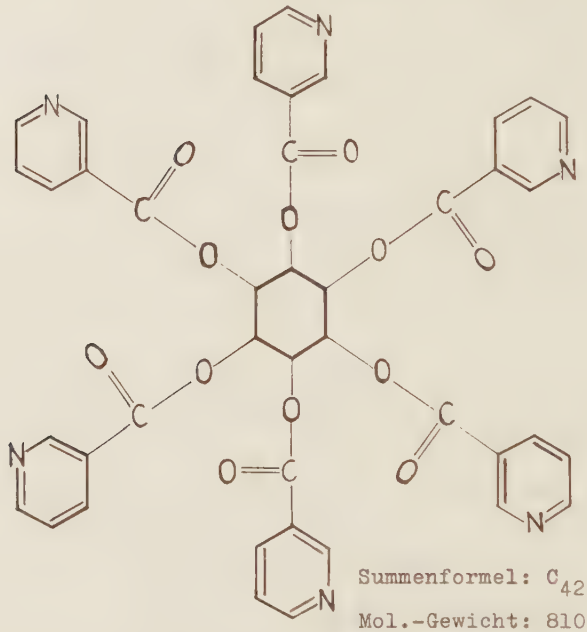
Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, daß Cinnarizin die hochdruckbedingte Zellproliferation in den Gefäßen hemmt. Es konnte festgestellt werden, daß die ^{3}H-Thymidin-Markierungsrate in Herz und Aorta bei Hochdrucktieren signifikant gesenkt wird (16).

Die muskulotrope Spasmolyse des Cinnarizins kommt auch dadurch zustande, daß es den Influx von extrazellulärem Calcium in die Gefäßmuskulatur hemmt, während vasokonstriktorisch wirksame Substanzen den Influx von extrazellulärem Calcium fördern, wodurch eine Kontraktion der glatten Muskelzellen erzielt wird. Cinnarizin hemmt demnach die Gefäßmuskelkontraktionen, hat jedoch keinen Einfluß auf den normalen Tonus der Muskelfasern.

Cinnarizin ist weiterhin Antagonist vasoaggressiver Substanzen (Histamin, Serotonin, Adrenalin, Angiotensin, Vasopressin u.a.), von denen einige eine wichtige Rolle für die Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bzw. bei der Entstehung degenerativer Gefäßprozesse spielen.

Cinnarizin wird gut resorbiert. Der höchste Blutspiegel wird nach etwa 2 - 4 Stunden erreicht.

b) Inositolnikotinat ist chemisch ein Ester des sechswertigen Alkohols Inosit mit 6 Molekülen Nikotinsäure und hat die Konstitution:



Summenformel: $C_{42}\ H_{30}\ N_6\ O_{12}$
Mol.-Gewicht: 810,8

Inositolnikotinat enthält als wirksame pharmakologische Substanz die Nikotinsäure. Inositolnikotinat wird nach oraler Zufuhr vom Magen-Darm-Trakt langsam und nahezu vollständig resorbiert. Die Verbindung wird vom körpereigenen Fermentsystem im Blut nach und nach in Nikotinsäure und Inosit gespalten. Verzögerte und protrahierte Esterspaltung im Blut bedingen den ausgeprägten Retardcharakter des Inositolnikotinats, wohingegen die reine Nikotinsäure, allein gegeben, rasch resorbiert und eliminiert wird und dadurch nur kurzzeitig therapeutisch wirksam ist. Die zwei wesentlichen pharmakologischen Ei-

genschaften der Nikotinsäure sind die Senkung erhöhter Lipidspiegel im Serum und die erweiternde Wirkung auf die Blutgefäße der Haut. Die dadurch hervorgerufene Mehrdurchblutung führt an der Haut zur Rötung und zu Wärmegefühl, dem sogenannten "Flush" (11,19).

Medikament Bendigon ^{R}

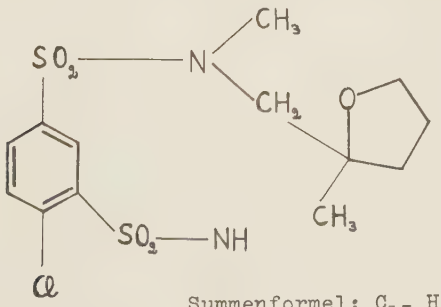
1 Kapsel Bendigon ^{R}enthält:

a) 150,00 mg Inositolnikotinat
b) 15,00 mg Mefrusid
c) 0,15 mg Reserpin

Das Kombinationspräparat Bendigon ^{R} ist indiziert zur Initial- und Dauertherapie primärer (essentieller) und sekundärer Hypertonie.

a) Inositolnikotinat (s. oben)

b) Mefrusid ist chemisch ein N-(4-Chlor-3-sulfamoyl-benzolsulfonyl)-N-methyl-2-aminomethyl-2-methyltetrahydrofuran und hat die Konstitution:



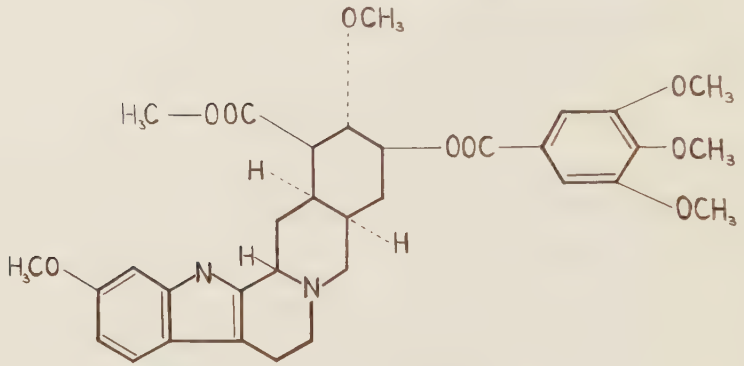
Summenformel: $C_{13}\ H_{19}\ Cl\ N_2\ O_5\ S_2$

Mefrusid ist ein drucksenkendes Diuretikum. Die antihypertonische Wirkung beruht auf der vermehrten Ausscheidung von Natrium im Harn, was die Folge der durch Mefrusid be-

wirkten Hemmung der Resorption von Natrium und Chlorid, vorwiegend im distalen Teil des Nephrons, ist (11).

c) Reserpin ist chemisch ein 2α.11-Dimethoxy-3-(3,4,5-trimethoxybenzoyloxy)-yohimban-1-carbonsäuremethylester =

3,4,5-Trimethoxybenzoesäureester des Methylreserpats und hat die Konstitution:



Summenformel: $C_{33}\ H_{40}\ N_2\ O_9$

Reserpin ist ein Antisympathotonicum mit zentralen und peripheren Angriffspunkten. Sein Hauptanwendungsgebiet ist die Hypertoniebehandlung. Die pharmakologische Wirkung besteht hier in der Herabsetzung bzw. Aufhebung des Speichervermögens für Noradrenalin in den postganglionären Nervenendigungen. Aus diesen Neuronen ohne Überträgersubstanz können ankommende Erregungen kein Noradrenalin mehr freisetzen, so daß die Übertragung blockiert ist. Der dadurch herabgesetzte Sympathicotonus hat am Gefäßsystem einen Blutdruckabfall zur Folge, an dem sowohl eine Abnahme des peripheren Widerstands als auch eine Abnahme des Herzminutenvolumens beteiligt ist (11).

Die Dosierung von Bendigon ^{R} erfolgte je nach der Höhe des Blutdrucks bei der Untersuchung vor der Behandlung bzw. bei der Untersuchung nach siebentägiger Medikation (s. Tabelle 22).

7. Untersuchte Patienten und Versuchsanordnung

25 männliche Patienten der angiologischen Abteilung der Medizinischen Poliklinik der Universität München stellten sich für die Untersuchungen und die Behandlung zur Verfügung.

Behandlung mit dem Medikament Bay h 5800

Die Gruppe A umfaßte 15 männliche Patienten (Fall 1 -15) ohne Altersbegrenzung; das Durchschnittsalter der Patienten war 60 Jahre. Voraussetzung für die Aufnahme in diese Untersuchungsgruppe war eine pathologisch gesteigerte Plättchenaggregation (= PAT-Stufe 3, 3-4, 4, 4-5 oder 5). Bei allen Patienten war bei einer klinischen Untersuchung Monate vor Beginn dieser Studie eine obliterierende Gefäßerkrankung diagnostiziert und ein pathologischer PAT-Wert (PAT-Stufe zwischen 3 und 5) festgestellt worden. Obwohl dann 7 von den 15 Patienten bei der ersten Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit (= Untersuchung unmittelbar vor Behandlung) keinen pathologischen PAT-Wert (Stufe 2 oder 2-3) aufwiesen, wurden sie in der Studie belassen. Sogenannte konkurrierende Medikamente wurden, soweit vorhanden, 1 Woche vor Aufnahme der Therapie mit dem Prüfpräparat abgesetzt. Andere Medikamente, insbesondere kardiotone Mittel wurden beibehalten. Jeweils nach der ersten

Untersuchung begann die Medikation mit 3 Tabletten täglich über 28 Tage lang; am 14. und 28. Behandlungstag wurde die zweite bzw. dritte Untersuchung durchgeführt. Neben einer evtl. Veränderung des PAT-Wertes sollte der Einfluß des Pharmakons auf die Viskosität von Vollblut und Plasma, den Hämatokrit sowie den Triglycerid- und Cholesterinspiegel im Serum festgestellt werden.

Behandlung mit dem Medikament Bendigon ^{R}

Die Gruppe B umfaßte 10 männliche Patienten (Fall 16 - 25); Kriterium für die Aufnahme in diese Gruppe war ein Lebensalter von nicht höher als 65 Jahren und ein Hypertonus (RR $>$ 140/90). Eine obliterierende Angiopathie war hier bei 7 Patienten festgestellt worden. Die Patienten wurden 14 Tage mit dem Antihypertensivum Bendigon ^{R} behandelt, wobei geprüft werden sollte, ob neben der Senkung des Blutdrucks dieses Präparat eine Änderung der Viskosität von Vollblut und Plasma, des Hämatokritwertes, des Kaliumspiegels und der Thrombozytenaggregation bewirkt. Wie bei der Gruppe A wurden alle Medikamente, welche die zu untersuchenden Parameter beeinflussen könnten, 7 - 10 Tage vor Behandlungsbeginn abgesetzt. Unmittelbar nach der ersten Untersuchung begann die Medikation je nach der Höhe des Blutdrucks mit einer oder zwei Kapseln täglich. Nach sieben Tagen Behandlung erfolgte die zweite Untersuchung. Entsprechend der noch bestehenden pathologischen Erhöhung des Blutdrucks wurde bei 7 Patienten die Dosierung um 1 Tablette erhöht; bei 3 Patienten hatte sich der Blutdruck

auf einen normalen Wert reduziert, so daß die anfangs gewählte Dosis weiter gegeben wurde. Nach insgesamt 14 Behandlungstagen wurde die dritte Untersuchung durchgeführt.

Zu den einzelnen Untersuchungen kamen die Patienten beider Gruppen in das hämostasische Labor, in dem die Blutabnahme für die einzelnen Bestimmungen und die Blutdruckmessung bei den Patienten der Gruppe B erfolgte. Die Patienten der Gruppe A mußten vor der Blutabnahme 12 Stunden nüchtern bleiben. Dem sitzenden Patienten wurde mit einer Einmalkanüle Nr.1 und einer 10 ml Einmalspritze, in der 1 ml Na-Citrat vorgelegt war, 9 ml Blut für den PAT aus der Cubitalvene entnommen. Nach dem Absetzen der gefüllten Spritze ließ man aus der noch liegenden Kanüle 10 ml Blut zur Hämatokritbestimmung und für die Viskositätsmessungen in ein EDTA-Röhrchen abtropfen. Letztere erfolgten unmittelbar im Anschluß an die Blutentnahme wie unter Abschnitt 2 c beschrieben. Weitere 10 ml Blut wurden auf die gleiche Weise in ein Glasröhrchen zur Bestimmung der Triglyceride und des Cholesterins bei den Patienten der Gruppe A bzw. des Kaliums bei Patienten der Gruppe B gefüllt.

8. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Meßreihen erfolgte mittels der t-Verteilung (Student) für verbundene (= gepaarte) Daten unter Zugrundelegung einseitiger Signigikanzwahrscheinlichkeiten (8). Eine signifikante Mittelwertsdifferenz wurde bei $p < 0{,}05$ angenommen.

Bei paarigen Stichproben, wie in dieser Arbeit, werden die mit d bezeichneten Differenzen zwischen den Beobachtungseinheiten des gleichen Paares gebildet und als Prüfmaß t

$$t = \frac{\bar{d}}{s_d} \cdot \sqrt{n}$$ verwendet.

s_d bedeutet hier die Standardabweichung der Differenzen. Das Prüfmaß t folgt der sog. t-Verteilung, deren kritische Punkte tabelliert sind. Diese Verteilung hängt von der Anzahl der Freiheitsgrade ab, die bei paarigen Stichproben wie hier n - 1 betragen.

II. Darstellung der Ergebnisse

Verglichen wurden jeweils die Werte eines Patienten von zwei verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung mit dem Ausgangswert vor der Behandlung.

Die Ergebnisse der Patientengruppe A, bestehend aus
Thrombozytenaggregationstesten,
Viskositätsmessungen von Vollblut bei vier Schergraden,
Hämatokritbestimmungen,
Viskositätsmessungen des Plasmas bei drei Schergraden,
Triglycerid- und Cholesterinbestimmungen
sind in den Tabellen 1 - 11 festgehalten.

Die Werte der Patientengruppe B,
bei der zudem noch der Blutdruck und das Kalium des Serums zu bestimmen war, nicht dagegen die Lipidparameter,
sind in den Tabellen 12 - 23 dargestellt.

Die Abbildungen 1 - 6 zeigen graphische Darstellungen von tabellarischen Werten. Die Signifikanzprüfung der erzielten Resultate für beide Gruppen schließt sich als Übersicht A und B an.

Tabelle 1 Medikament: Bay h 5800

Blutplättchenaggregationstest (PAT)

PAT Ausgangswert vor Behandlung - PAT nach 14 Tagen Tabletteneinnahme
PAT Ausgangswert vor Behandlung - PAT nach 28 Tagen Tabletteneinnahme

Patient	Alter	PAT-Stufe Ausgangswert vor Behandlung	PAT-Stufe nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	PAT-Stufe nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	3	2	- 1,0	2-3	- 0,5
2	53	4	2-3	- 1,5	4	0,0
3	50	3	3	0,0	2-3	- 0,5
4	57	4-5	4	- 0,5	4	- 0,5
5	67	2	2	0,0	3	+ 1,0
6	66	4	4	0,0	4-5	+ 0,5
7	65	2	2	0,0	2	0,0
8	64	2	3	+ 1,0	- *	---
9	63	2	2	0,0	3	+ 1,0
10	66	2	2	0,0	2	0,0
11	56	3-4	2-3	- 1,0	3-4	0,0
12	44	3-4	3-4	0,0	2-3	- 1,0
13	54	2	4-5	+ 2,5	2-3	+ 0,5
14	60	3-4	4-5	+ 1,0	4	+ 0,5
15	64	2-3	2	- 0,5	3	+ 0,5
Summe	901	43,5 (41,5)	43,5	0,0	43	+ 1,5
Mittelwert	60	2,9	2,9	0,0	3,0	+ 0,1

* = Blut geronnen

Tabelle 2

Medikament: Bay h 5800

A) Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}

B) Hämatokrit (%)

Ausgangswert vor Behandlung - Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme

Patient	Alter	Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}			Hämatokrit (%)		
		Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	4,41	4,24	-0,17	43,7	40,3	-3,4
2	53	4,97	4,83	-0,14	48,1	46,2	-1,9
3	50	5,25	5,50	+0,25	49,8	51,4	+1,6
4	57	5,22	4,69	-0,53	48,6	44,3	-4,3
5	67	4,94	4,83	-0,11	46,2	44,7	-1,5
6	66	5,15	4,76	-0,39	46,6	46,1	-0,5
7	65	(4,87)	-,--*	-----	(44,5)	--,-*	----
8	64	5,29	5,71	+0,42	49,0	49,0	0,0
9	63	4,45	4,59	+0,14	43,3	44,2	+0,9
10	66	4,62	4,66	+0,04	43,2	42,6	-0,6
11	56	5,64	6,30	+0,66	51,4	54,6	+3,2
12	44	5,01	5,39	+0,38	49,6	50,7	+1,1
13	54	4,38	4,20	-0,18	40,8	40,8	0,0
14	60	5,29	4,63	-0,66	47,3	46,1	-1,2
15	64	4,59	4,66	+0,07	41,8	42,4	+0,6
Summe	901	69,21	68,99	-0,22	649,4	643,4	-6,0
Mittelwert	60	4,94	4,93	-0,01	46,3	45,9	-0,4

* = Blut geronnen

Tabelle 3

Medikament: Bay h 5800

A) Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}

B) Hämatokrit (%)

Ausgangswert vor Behandlung - Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme

Patient	Alter	Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}			Hämatokrit (%)		
		Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	4,41	4,52	+0,11	43,7	41,8	-1,9
2	53	4,97	4,83	-0,14	48,1	44,9	-3,2
3	50	5,25	5,15	-0,10	49,8	49,0	-0,8
4	57	5,22	4,87	-0,35	48,6	45,7	-2,9
5	67	4,94	4,90	-0,04	46,2	45,2	-1,0
6	66	5,15	4,41	-0,74	46,6	43,6	-3,0
7	65	4,87	4,66	-0,21	44,5	42,0	-2,5
8	64	5,29	5,08	-0,21	49,0	47,8	-1,2
9	63	4,45	4,59	+0,14	43,3	44,4	+1,1
10	66	4,62	4,66	+0,04	43,2	42,3	-0,9
11	56	5,64	5,92	+0,28	51,4	53,1	+1,7
12	44	5,01	5,25	+0,24	49,6	51,4	+1,8
13	54	4,38	5,53	+1,15	40,8	46,6	+5,8
14	60	5,29	5,01	-0,28	47,3	46,5	-0,8
15	64	4,59	4,62	+0,03	41,8	43,4	+1,6
Summe	901	74,08	74,00	-0,08	693,9	687,7	-6,2
Mittelwert	60	4,94	4,93	-0,01	46,3	45,8	-0,5

Tabelle 4

Medikament: Bay h 5800

Viskosität des Vollblutes
in Centipoise

bei Schergrad 39 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	5,26	4,82	-0,44	5,26	0,00
2	53	6,13	5,84	-0,29	5,62	-0,51
3	50	6,13	6,42	+0,29	6,21	+0,08
4	57	6,06	5,33	-0,73	5,77	-0,29
5	67	5,91	5,69	-0,22	5,48	-0,43
6	66	6,13	5,69	-0,44	5,18	-0,95
7	65	5,84	-.--*	-----	5,55	-0,29
8	64	6,42	6,72	+0,30	5,99	-0,43
9	63	5,11	5,40	+0,29	5,26	+0,15
10	66	5,40	5,55	+0,15	5,55	+0,15
11	56	6,64	7,74	+1,10	6,94	+0,30
12	44	6,06	6,35	+0,29	6,28	+0,22
13	54	5,48	5,04	-0,44	6,94	+1,46
14	60	6,35	5,84	-0,51	6,21	-0,14
15	64	5,55	5,55	0,00	5,40	-0,15
Summe	901	88,47 (82,63)	81,98	-0,65	87,64	-0,83
Mittelwert	60	5,90	5,85	-0,05	5,84	-0,06

* = Blut geronnen

Tabelle 5

Medikament: Bay h 5800

Viskosität des Vollblutes
in Centipoise

bei Schergrad 15,6 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 28 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
1	72	7,80	7,00	-0,80	7,80	0,00
2	53	8,80	8,60	-0,20	7,80	-1,00
3	50	9,00	9,80	+0,80	9,20	+0,2o
4	57	9,20	8,00	-1,20	8,40	-0,80
5	67	8,60	8,00	-0,60	8,40	-0,20
6	66	8,80	8,60	-0,20	7,20	-1,60
7	65	8,20	-,--*	-----	8,00	-0,20
8	64	10,00	10,60	+0,60	9,40	-0,60
9	63	7,20	8,40	+1,20	8,20	+1,00
10	66	8,20	8,80	+0,60	9,00	+0,80
11	56	10,20	12,00	+1,80	11,00	+0,80
12	44	9,00	10,20	+1,20	9,60	+0,60
13	54	8,00	7,20	-0,80	11,00	+3,00
14	60	9,20	9,20	0,00	9,00	-0,20
15	64	8,00	8,80	+0,80	8,20	+0,20
Summe	901	130,20 (122,00)	125,20	+3,20	132,20	+2,00
Mittel-wert	60	8,68	8,94	+0,26	8,81	+0,13

* = Blut geronnen

Tabelle 6

Medikament: Bay h 5800

Viskosität des Vollblutes
in Centpoise

bei Schergrad 7,8 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgagswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	11,37	10,53	-0,84	12,21	+0,84
2	53	11,37	13,47	+2,10	11,37	0,00
3	50	12,21	14,74	+2,53	12,21	0,00
4	57	12,63	12,63	0,00	11,79	-0,84
5	67	12,63	10,95	-1,68	11,37	-1,26
6	66	12,21	12,63	+0,42	10,95	-1,26
7	65	12,63	--.--*	-----	11,79	-0,84
8	64	14,31	15,58	+1,27	13,47	-0,84
9	63	10,95	14,31	+3,36	13,89	+2,94
10	66	12,21	13,47	+1,26	14,31	+2,10
11	56	15,58	18,52	+2,94	16,42	+0,84
12	44	13,89	16,42	+2,53	14,74	+0,85
13	54	11,37	11,37	0,00	16,42	+5,05
14	60	13,47	14,31	+0,84	14,31	+0,84
15	64	12,63	14,74	+2,11	13,05	+0,42
Summe	901	189,46 (176,83)	193,67	+16,84	198,30	+8,84
Mittelwert	60	12,63	13,83	+1,20	13,22	+0,59

* = Blut geronnen

Tabelle 7

Medikament: Bay h 5800

Viskosität des Blutplasmas
in Centipoise

bei Schergrad 78 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 28 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
1	72	1,40	1,44	+0.04	1,54	+0,14
2	53	1,54	1,47	-0,07	1,40	-0,14
3	50	1,44	1,40	-0,04	1,44	0,00
4	57	1,58	1,40	-0,18	1,51	-0,07
5	67	1,54	1,44	-0,10	1,58	+0,04
6	66	1,47	1,51	+0,04	1,40	-0,07
7	65	1,44	-,--*	-----	1,58	+0,14
8	64	1,40	1,58	+0,18	1,51	+0,11
9	63	1,33	1,40	+0,07	1,40	+0,07
10	66	1,54	1,54	0,00	1,58	+0,04
11	56	1,47	1,65	+0,18	1,58	+0,11
12	44	1,51	1,58	+0,07	1,44	-0,07
13	54	1,47	1,58	+0.11	1,61	+0,14
14	60	1,54	1,54	0,00	1,47	-0,07
15	64	1,58	1,51	-0,07	1,65	+0,07
Summe	901	22,25 (20,81)	21,04	+0,23	22,69	+0,44
Mittel-wert	60	1,48	1,50	+0,02	1,51	+0,03

* = Blut geronnen

Tabelle 8

Medikament: Bay h 5800

Viskosität des Blutplasmas
in Centipoise

bei Schergrad 39 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	1,61	1,31	-0,30	1,46	-0,15
2	53	1,31	1,46	+0,15	1,31	0,00
3	50	1,39	1,31	-0,08	1,46	+0,07
4	57	1,75	1,46	-0,29	1,53	-0,22
5	67	1,24	1,46	+0,22	1,46	+0,22
6	66	1,39	1,39	0,00	1,24	-0,15
7	65	1,53	-,--*	-----	1,75	+0,22
8	64	1,46	1,53	+0,07	1,53	+0,07
9	63	1,24	1,31	+0,07	1,46	+0,22
10	66	1,46	1,31	-0,15	1,31	-0,15
11	56	1,53	1,75	+0,22	1,46	-0,07
12	44	1,46	1,46	0,00	1,31	-0,15
13	54	1,31	1,46	+0,15	1,53	+0,22
14	60	1,46	1,24	-0,22	1,24	-0,22
15	64	1,46	1,46	0,00	1,90	+0,44
Summe	901	21,60 (20,07)	19,91	-0,16	21,95	+0,35
Mittelwert	60	1,44	1,42	-0,02	1,46	+0,02

* = Blut geronnen

Tabelle 9

Medikament: Bay h 5800

Viskosität des Blutplasmas
in Centipoise

bei Schergrad 15,6 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 28 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
1	72	1,80	1,80	0,00	2,00	+0,20
2	53	2,00	1,80	-0,20	1,80	-0,20
3	50	1,80	1,80	0,00	2,00	+0,20
4	57	2,40	1,60	-0,80	2,20	-0,20
5	67	1,80	1,80	0,00	1,80	0,00
6	66	2,00	1,80	-0,20	1,80	-0,20
7	65	1,80	-,--*	-----	2,20	+0,40
8	64	2,00	1,80	-0,20	2,20	+0,20
9	63	1,80	1,60	-0,20	2,00	+0,20
10	66	2,00	1,80	-0,20	2,00	0,00
11	56	2,00	2,40	+0,40	2,00	0,00
12	44	2,00	2,00	0,00	2,00	0,00
13	54	1,80	2,00	+0,20	2,20	+0,40
14	60	2,00	2,00	0,00	2,00	0,00
15	64	2,00	2,00	0,00	3,40	+1,40
Summe	901	29,20 (27,40)	26,20	-1,20	31,60	+2,40
Mittel-wert	60	1,95 (1,96)	1,87	-0,09	2,11	+0,16

* = Blut geronnen

Tabelle 10

Medikament: Bay h 5800

T r i g l y c e r i d e
in mg %

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
1	72	321	553	+232	478	+157
2	53	127	218	+ 91	230	+103
3	50	345	590	+245	380	+ 35
4	57	218	218	000	150	- 68
5	67	309	165	-144	280	- 29
6	66	333	363	+ 30	335	+ 2
7	65	493	480	- 13	420	- 73
8	64	205	205	000	225	+ 20
9	63	105	100	- 5	140	+ 35
10	66	120	150	+ 30	120	000
11	56	260	240	- 20	270	+ 10
12	44	420	340	- 80	385	- 35
13	54	150	540	+390	350	+200
14	60	175	165	- 10	245	+ 70
15	64	125	185	+ 60	150	+ 25
Summe	901	3706	4512	+806	4158	+452
Mittelwert	60	247	300	+ 53	277	+ 6

Tabelle 11

Medikament: Bay h 5800

C h o l e s t e r i n
in mg %

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 28 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
1	72	300	330	+30	280	-20
2	53	200	230	+30	220	+20
3	50	200	270	+70	235	+35
4	57	280	250	-30	265	-15
5	67	280	230	-50	315	+35
6	66	300	340	+40	295	- 5
7	65	370	300	-70	400	+30
8	64	270	360	+90	275	+ 5
9	63	260	290	+30	280	+20
10	66	225	220	- 5	220	- 5
11	56	260	290	+30	270	+10
12	44	280	300	+20	240	-40
13	54	270	180	-90	320	+50
14	60	270	235	-35	250	-20
15	64	310	310	00	300	-10
Summe	901	4075	4135	+60	4165	+90
Mittel-wert	60	271	275	+ 4	277	+ 6

Tabelle 12

Medikament: Bendigon R

Blutplättchenaggregationstest (PAT)

PAT Ausgangswert vor Behandlung - PAT nach 14 Tagen Tabletteneinnahme
PAT Ausgangswert vor Behandlung - PAT nach 28 Tagen Tabletteneinnahme

Patient	Alter	PAT-Stufe Ausgangswert vor Behandlung	PAT-Stufe nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	PAT-Stufe nach 28 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	4	3-4	- 0,5	2-3	- 1,5
17	61	3	2	- 1,0	2	- 1,0
18	65	2-3	3-4	+ 1,0	4	+ 1,5
19	51	4-5	2-3	- 2,0	3	- 1,5
20	57	2	2-3	+ 0,5	2-3	+ 0,5
21	56	2	2	0,0	2	0,0
22	57	3-4	2-3	- 1,0	3	- 0,5
23	56	3	3	0,0	3	0,0
24	50	3	2	- 1,0	2-3	- 0,5
25	58	2	1-2	- 0,5	2	0,0
Summe	562	29,5	25,0	- 4,5	26,5	- 3,0
Mittelwert	56,2	2,95	2,50	- 0,45	2,65	- 0,3

Tabelle 13

Medikament: Bendigon R

A) Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}

B) Hämatokrit (%)

Ausgangswert vor Behandlung - Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme

Patient	Alter	Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}			Hämatokrit (%)		
		Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	5,60	5,22	-0,38	51,3	49,2	-2,1
17	61	4,59	4,90	+0,31	43,3	44,3	+1,0
18	65	4,38	4,55	+0,17	43,5	44,3	+0,8
19	51	5,64	5,81	+0,17	52,5	52,8	+0,3
20	57	4,94	4,55	-0,39	44,9	44,0	-0,9
21	56	5,18	5,50	+0,32	46,6	48,2	+1,6
22	57	5,67	5,60	-0,07	50,4	48,5	-1,9
23	56	4,03	4,10	+0,07	36,7	37,1	+0,4
24	50	5,46	5,92	+0,46	50,4	52,3	+1,9
25	58	5,60	6,13	+0,53	48,5	51,1	+2,6
Summe	562	51,09	52,28	+1,19	468,1	471,8	+3,7
Mittelwert	56,2	5,11	5,23	+0,12	46,8	47,2	+0,4

Tabelle 14

Medikament: Bendigon R

A) Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}

B) Hämatokrit (%)

Ausgangswert vor Behandlung - Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme

Patient	Alter	Viskosität des Vollblutes in Centipoise bei Schergrad 78 sec^{-1}			Hämatokrit (%)		
		Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	5,60	5,53	-0,07	51,3	50,1	-1,2
17	61	4,59	4,69	+0,10	43,3	45,1	+1,8
18	65	4,38	4,45	+0,07	43,5	43,2	-0,3
19	51	5,64	6,34	+0,70	52,5	53,9	+1,4
20	57	4,94	4,76	-0,18	44,9	45,3	+0,4
21	56	5,18	5,74	+0,56	46,6	49,9	+3,3
22	57	5,67	5,01	-0,66	50,4	47,5	-2,9
23	56	4,03	4,17	+0,14	36,7	37,0	+0,3
24	56	5,46	5,78	+0,32	50,4	50,8	+0,4
25	58	5,60	6,37	+0,77	48,5	53,1	+4,6
Summe	562	51,09	52,84	+1,75	468,1	475,9	+7,8
Mittelwert	56,2	5,11	5,28	+0,17	46,8	47,6	+0,8

Tabelle 15

Medikament: Bendigon R

Viskosität des Vollblutes
in Centipoise

bei Schergrad 39 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
16	51	6,64	6,21	-0,43	6,79	+0,15
17	61	5,40	5,69	+0,29	5,62	+0,22
18	65	5,40	5,48	+0,08	5,33	-0,07
19	51	6,72	7,01	+0,29	7,59	+0,87
20	57	5,84	5,48	-0,36	5,77	-0,07
21	56	6,21	6,86	+0,65	7,01	+0,80
22	57	6,79	6,72	-0,07	6,13	-0,66
23	56	4,53	4,75	+0,22	4,75	+0,22
24	50	6,64	7,15	+0,51	7,15	+0,51
25	58	6,86	7,67	+0,81	7,88	+1,02
Summe	562	61,03	63,02	+1,99	64,02	+2,99
Mittel-wert	56,2	6,10	6,30	+0,20	6,40	+0,30

Tabelle 16

Medikament: Bendigon R

Viskosität des Vollblutes
in Centipoise

bei Schergrad 15,6 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	10,20	9,60	-0,60	10,00	-0,20
17	61	8,00	9,00	+1,00	8,20	+0,20
18	65	7,80	8,20	+0,40	8,20	+0,40
19	51	10,40	11,00	+0,60	12,00	+1,60
20	57	8,60	8,20	-0,40	9,00	+0,40
21	56	12,00	10,00	-2,00	11,20	-0,80
22	57	10,20	10,20	0,00	9,00	-1,20
23	56	7,00	6,80	-0,20	7,20	+0,20
24	50	10,60	11,00	+0,40	11,40	+0,80
25	58	10,00	12,00	+2,00	12,00	+2,00
Summe	562	94,80	96,00	+1,20	98,20	+3,40
Mittelwert	56,2	9,48	9,60	+0,12	9,82	+0,34

Tabelle 17

Medikament: Bendigon ^{R}

Viskosität des Vollblutes
in Centipoise
bei Schergrad 7,8 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
16	51	16,00	13,47	-2,53	15,58	-0,42
17	61	12,21	14,31	+2,10	12,63	+0,42
18	65	11,37	10,53	-0,84	12,21	+0,84
19	51	16,42	17,68	+1,26	18,95	+2,53
20	57	14,74	13,05	-1,69	14,31	-0,43
21	56	21,89	16,42	-5,47	17,68	-4,21
22	57	16,42	16,00	-0,42	14,31	-2,11
23	56	12,21	11,37	-0,84	12,21	0,00
24	50	17,26	17,68	+0,42	18,95	+1,69
25	58	15,16	18,10	+2,94	18,52	+3,36
Summe	562	153,68	148,61	-5,07	155,35	+1,67
Mittel-wert	56,2	15,36	14,86	-0,50	15,53	+0,17

Tabelle 18

Medikament: Bendigon R

Viskosität des Blutplasmas
in Centipoise

bei Schergrad 78 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
16	51	1,54	1,40	-0,14	1,61	+0,07
17	61	1,51	1,58	+0,07	1,51	0,00
18	65	1,40	1,37	-0,03	1,37	-0,03
19	51	1,79	1,54	-0,25	1,72	-0,07
20	57	1,58	1,54	-0,04	1,51	-0,07
21	56	1,61	1,68	+0,07	1,61	0,00
22	57	1,54	1,58	+0,04	1,51	-0,03
23	56	1,58	1,54	-0,04	1,65	+0,07
24	50	1,54	1,75	+0,21	1,68	+0,14
25	58	1,58	1,54	-0,04	1,75	+0,17
Summe	562	15,67	15,52	-0,15	15,92	+0,25
Mittel-wert	56,2	1,56	1,55	-0,01	1,59	+0,03

Tabelle 19

Medikament: Bendigon R

Viskosität des Blutplasmas
in Centipoise

bei Schergrad 39 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	1,46	1,31	-0,15	1,46	0,00
17	61	1,46	1,46	0,00	1,46	0,00
18	65	1,31	1,46	+0,15	1,31	0,00
19	51	2,04	1,46	-0,58	1,61	-0,43
20	57	1,68	1,46	-0,22	1,46	-0,22
21	56	1,68	1,46	-0,22	1,61	-0,07
22	57	1,46	1,46	0,00	1,46	0,00
23	56	1,53	1,46	-0,07	1,46	-0,07
24	50	1,39	1,61	+0,22	1,46	+0,07
25	58	1,46	1,46	0,00	1,75	+0,29
Summe	562	15,47	14,60	-0,87	15,04	-0,43
Mittelwert	56,2	1,55	1,46	-0,09	1,50	-0,05

Tabelle 20

Medikament: Bendigon R

Viskosität des Blutplasmas
in Centipoise

bei Schergrad 15,6 sec^{-1}

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	2,00	1,80	-0,20	2,00	0,00
17	61	2,00	2,00	0,00	1,80	-0,20
18	65	2,00	2,00	0,00	1,80	-0,20
19	51	3,20	2,00	-1,20	2,00	-1,20
20	57	2,00	2,00	0,00	2,00	0,00
21	56	2,20	2,00	-0,20	2,00	-0,20
22	57	2,00	2,20	+0,20	2,00	0,00
23	56	2,20	2,00	-0,20	2,00	-0,20
24	50	2,00	2,20	+0,20	2,00	0,00
25	58	2,00	2,00	0,00	2,40	+0,40
Summe	562	21,60	20,20	-1,40	20,00	-1,60
Mittelwert	56,2	2,16	2,02	-0,14	2,00	-0,16

Tabelle 21

Medikament: Bendigon R

K a l i u m
in mval/l

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	4,4	3,5	-0,9	4,0	-0,4
17	61	3,9	3,7	-0,2	4,1	+0,2
18	65	4,9	4,8	-0,1	4,3	-0,6
19	51	4,5	3,9	-0,6	3,9	-0,6
20	57	4,8	4,6	-0,2	4,1	-0,7
21	56	4,5	4,0	-0,5	3,8	-0,7
22	57	4,2	4,0	-0,2	4,3	+0,1
23	56	4,1	4,3	+0,2	4,4	+0,3
24	50	4,2	3,8	-0,4	3,3	-0,9
25	58	4,4	3,9	-0,5	4,0	-0,4
Summe	562	43,9	40,5	-3,4	40,2	-3,7
Mittelwert	56,2	4,39	4,05	-0,34	4,02	-0,37

Tabelle 22

Medikament: Bendigon R

Arterieller peripherer Blutdruck (systolisch/diastolisch)
in mm Hg

Patient	Alter	Ausgangswert vor Behandlung	Anzahl der tägl. Tabletten in der 1.Woche	Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert	Anzahl der tägl. Tabletten in der 2.Woche	Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme	Differenz zum Ausgangswert
16	51	170/115	1	140/100	-30/15	2	140/90	-30/25
17	61	160/110	1	160/ 95	- 0/15	2	160/95	- 0/15
18	65	150/100	1	145/100	- 5/ 0	2	130/85	-20/15
19	51	170/100	1	150/ 95	-20/ 5	2	150/90	-20/10
20	57	160/ 95	1	155/ 85	-10/10	2	145/80	-20/15
21	56	180/100	2	170/ 85	-10/15	3	155/75	-25/25
22	57	180/105	2	145/ 95	-35/10	2	140/95	-40/10
23	56	160/100	1	140/ 90	-20/10	1	140/90	-20/10
24	50	200/130	2	160/105	-40/25	3	150/90	-50/40
25	58	160/ 95	1	140/ 80	-20/15	1	140/75	-20/20
Mittelwert	56,2	170/105	---	151/ 93	-19/12	---	145/87	-25/18

Tabelle 23

Medikament: Bendigon R

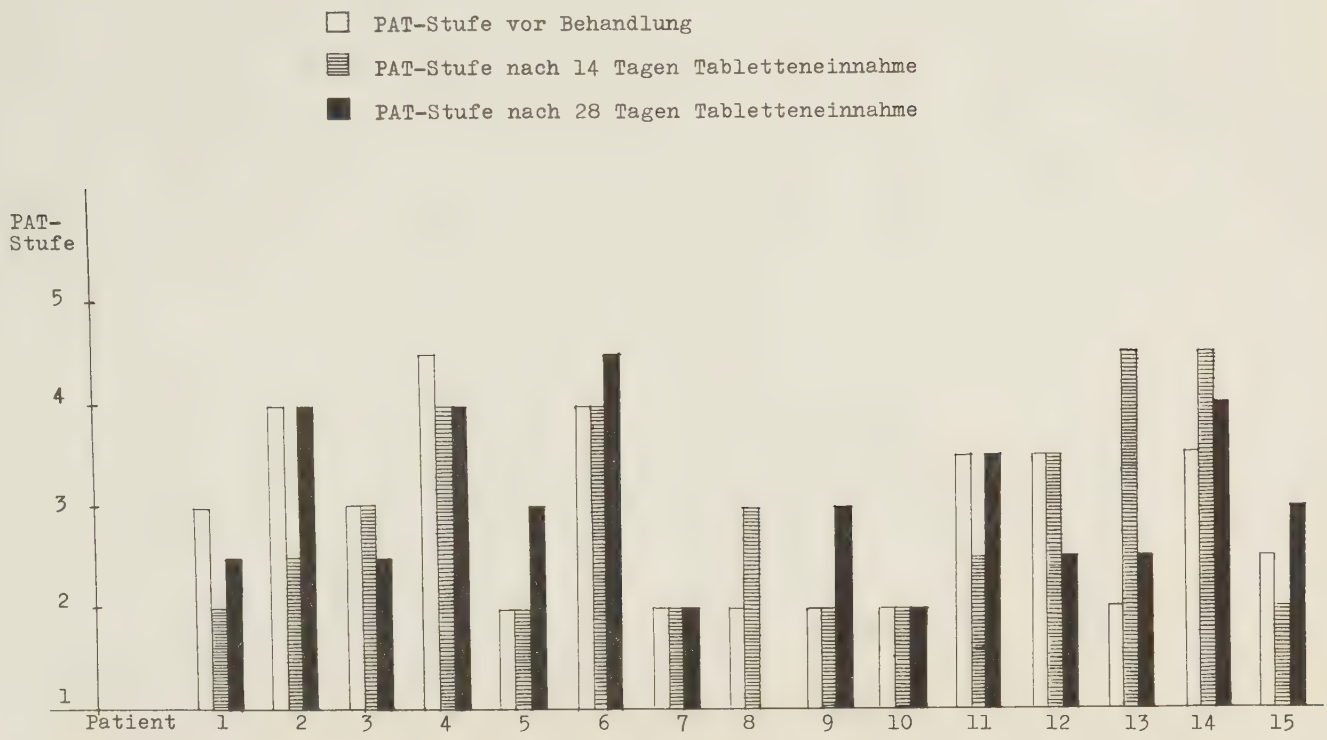
Arterieller peripherer Mitteldruck
in mm Hg

Patient	Alter	Ausgangs-wert vor Behandlung	Anzahl der tägl. Tabletten in der 1.Woche	Wert nach 7 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert	Anzahl der tägl. Tabletten in der 2.Woche	Wert nach 14 Tagen Tabletten-einnahme	Differenz zum Ausgangs-wert
16	51	133	1	113	-20	2	106	-27
17	61	127	1	117	-10	2	117	-10
18	65	117	1	115	- 2	2	100	-17
19	51	123	1	113	-10	2	110	-13
20	57	118	1	108	-10	2	102	-16
21	56	127	2	113	-14	3	102	-25
22	57	130	2	112	-18	2	110	-20
23	56	120	1	107	-13	1	107	-13
24	50	153	2	123	-30	3	110	-43
25	58	117	1	100	-17	1	97	-20
Summe	562	1265	---	1121	-144	---	1061	-204
Mittel-wert	56,2	126,5	---	112,1	-14,4	---	106,1	- 20,4

Abbildung 1

Medikament Bay h 5800

PLÄTTCHENAGGREGATIONSTEST (PAT) nach Breddin

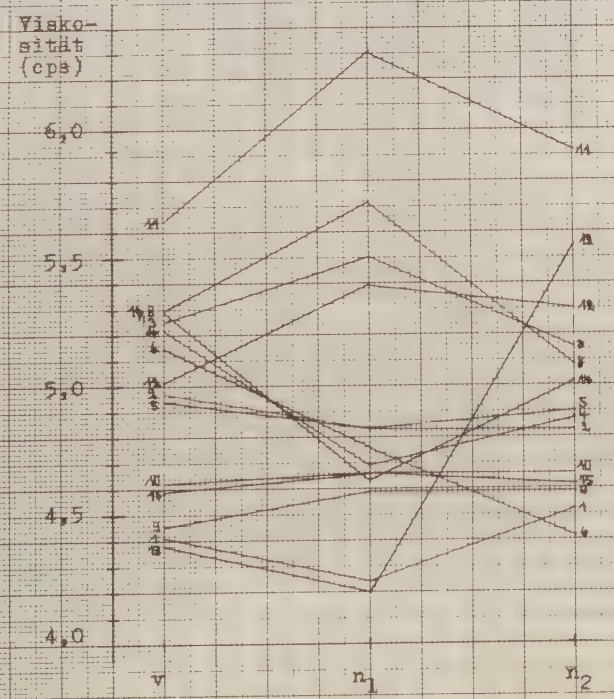


Medikament Bay h 5800

Abbildung 2

Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 78 seo^{-1} und Hämatokrit bei 15 Patienten mit obliterierenden Gefäßerkrankungen unter der Behandlung mit Bay h 5800

v = Ausgangswert vor Behandlung
n_1 = Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme
n_2 = Wert nach 28 Tagen Tabletteneinnahme



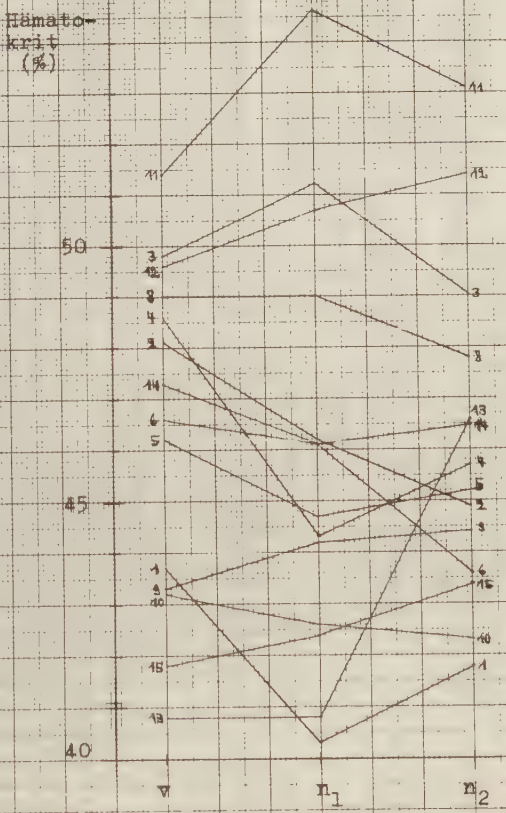


Abbildung 3

Medikament Bendigon R

PLÄTTCHENAGGREGATIONSTEST (PAT) nach Breddin

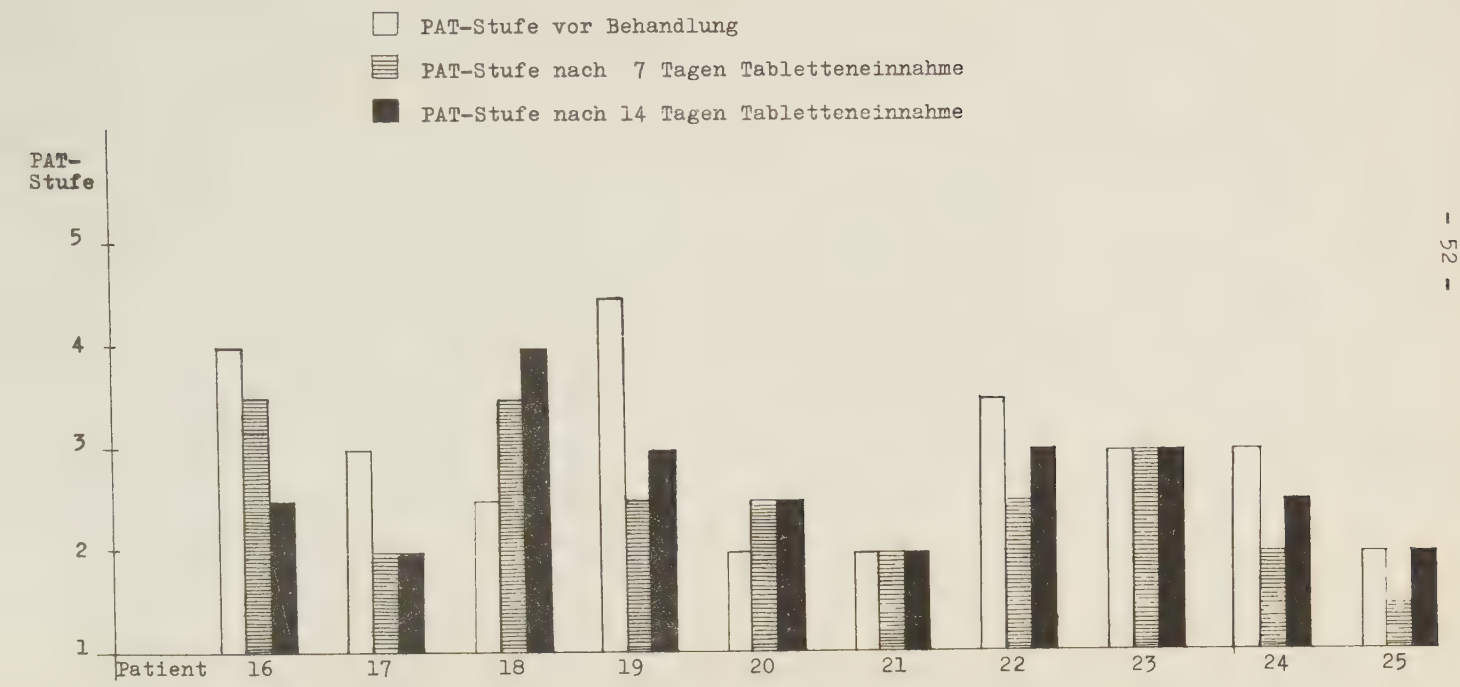


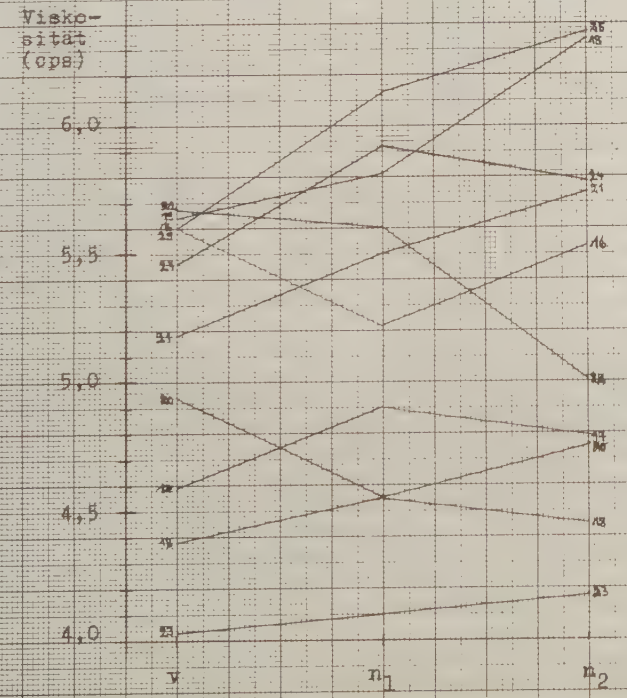
Abbildung 4

Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 78 sec^{-1} und Hämatokrit bei 10 Patienten (Fall 16-25) mit Hypertonie unter der Behandlung mit Bendigon R

v = Ausgangswert vor Behandlung

n_1 = Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme

n_2 = Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme



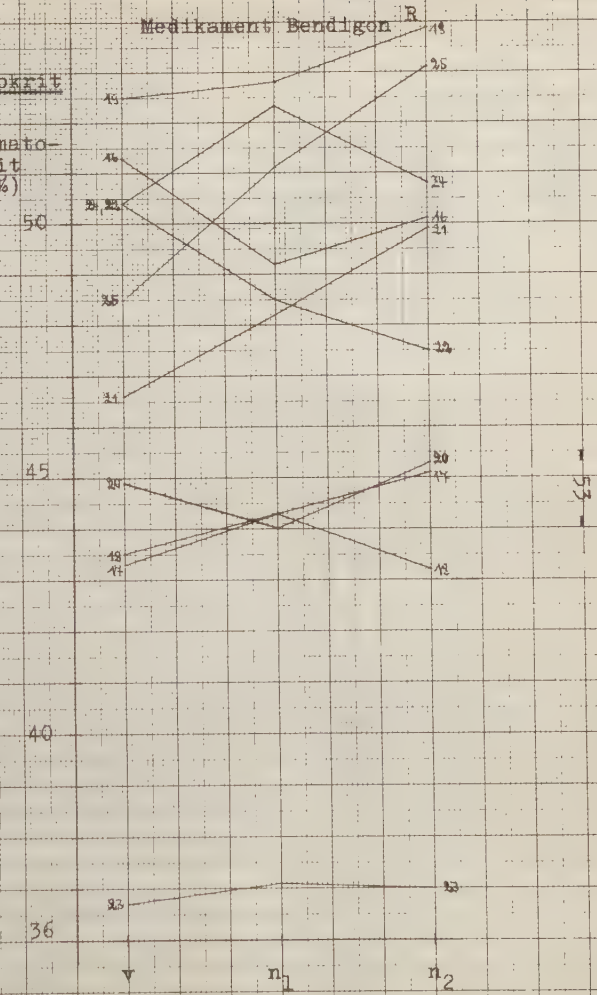
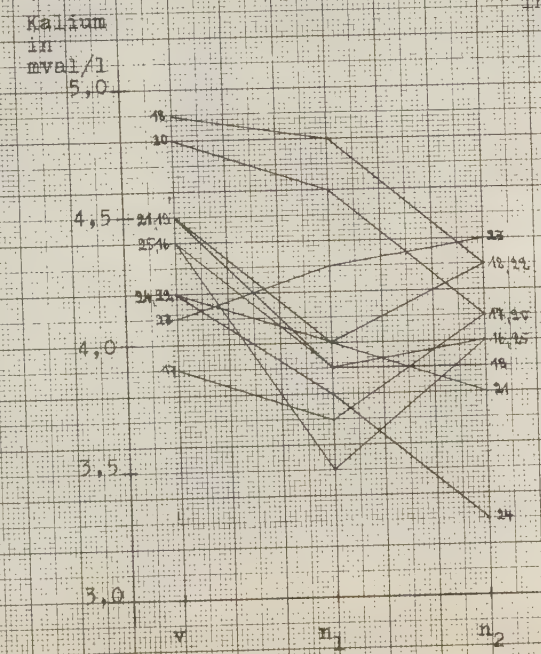


Abbildung 5

K a l i u m und arterieller Mitteldruck
bei 10 Patienten (Fall 16-25) mit Hypertonie
unter der Behandlung mit Bendigon R

v = Ausgangswert vor Behandlung
n_1 = Wert nach 7 Tagen Tabletteneinnahme
n_2 = Wert nach 14 Tagen Tabletteneinnahme



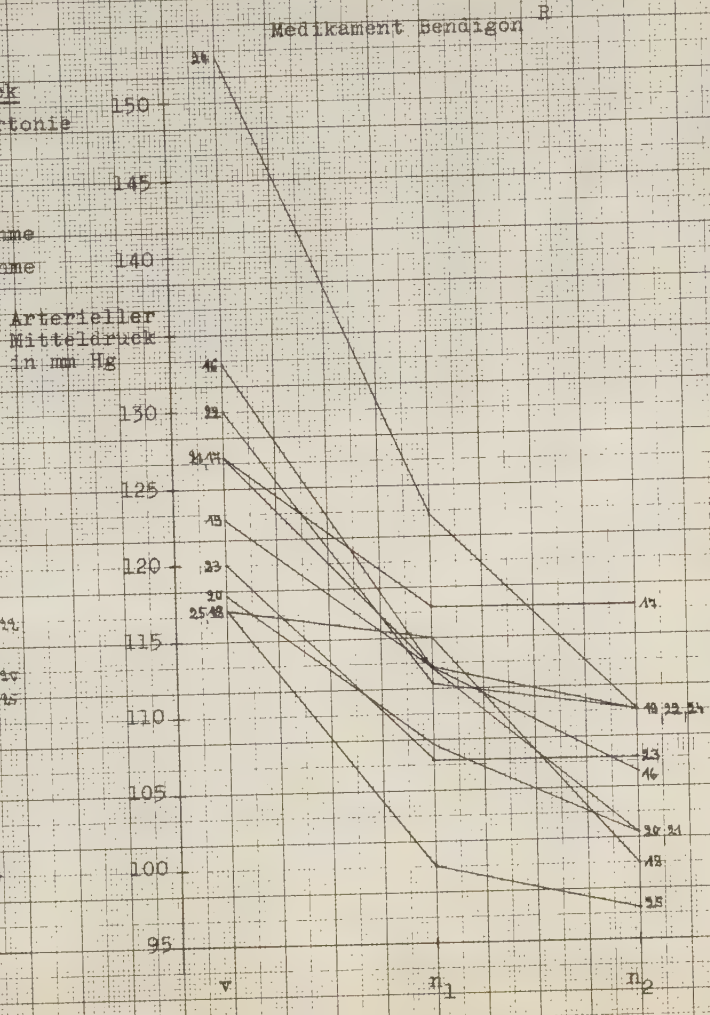
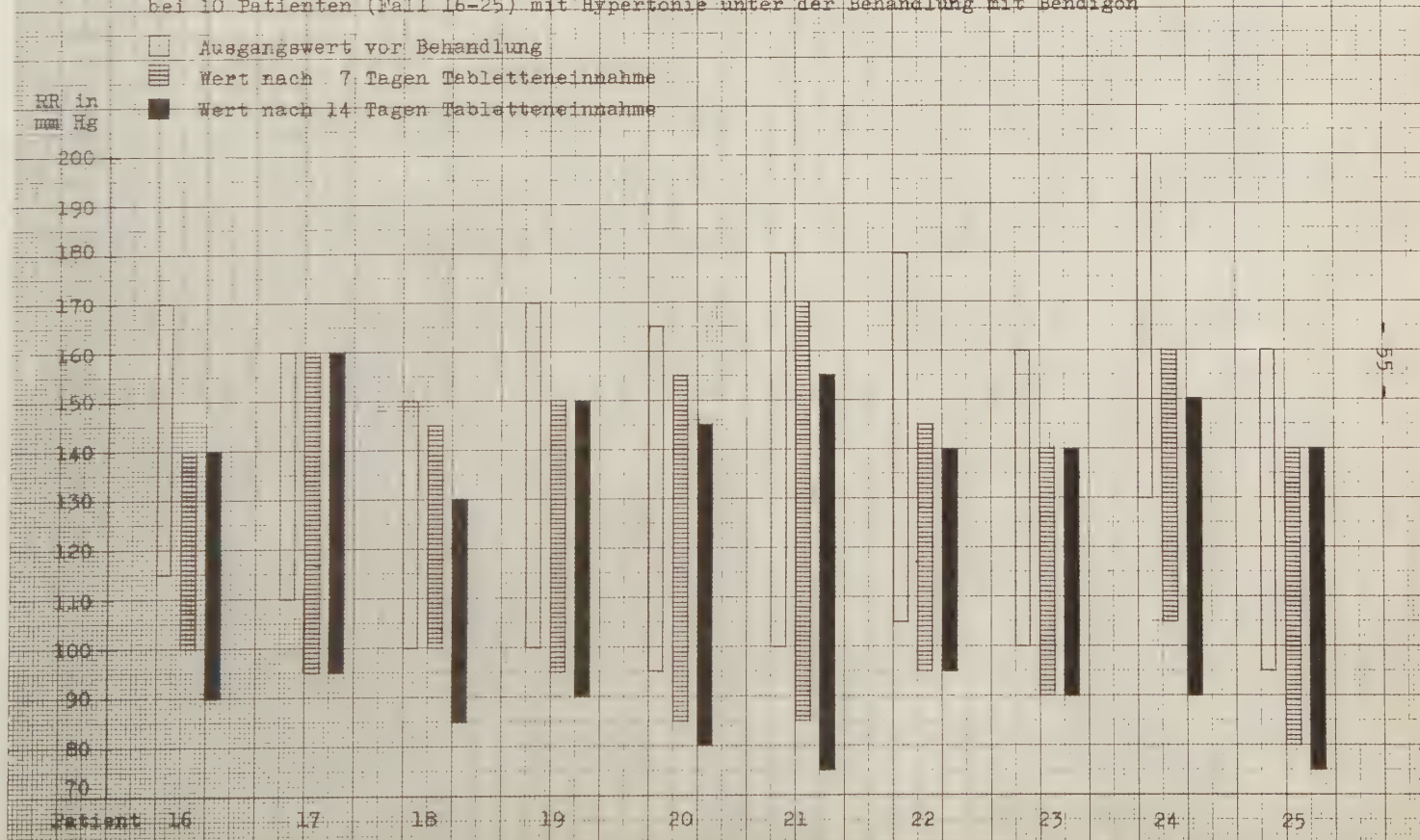


Abbildung 6

Medikament Bendigon R

Arterieller peripherer Blutdruck (systolisch/diastolisch) in mm Hg
bei 10 Patienten (Fall 16-25) mit Hypertonie unter der Behandlung mit Bendigon R



Übersicht A

Medikament: Bay h 5800

Statistische Auswertung der Meßergebnisse der Tabellen 1 - 11

(t-Test nach Student)

	$\sum d$	n	$\bar{d}$	s_d	t	Signifikanz
Thrombozytenaggregationstest						
Veränderungen des PAT nach 14 Tagen	0,0	15	0,000	0,963	0,00	n.s.
Veränderungen des PAT nach 28 Tagen	+1,5	14	+0,107	0,594	0,674	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 78 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	-0,22	14	-0,016	0,372	0,161	n.s.
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	-0,08	15	-0,005	0,410	0,050	n.s.
Hämatokrit						
Veränderungen in Vol.-% nach 14 Tagen	-6,0	14	-0,428	1,972	0,812	n.s.
Veränderungen in Vol.-% nach 28 Tagen	-6,2	15	-0,413	2,435	0,656	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 39 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	-0,65	14	-0,046	0,484	0,355	n.s.
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	-0,83	15	-0,055	0,535	0,398	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 15,6 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+3,20	14	+0,228	0,900	0,948	n.s.
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	+2,00	15	+0,133	1,073	0,480	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 7,8 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+16,8	14	+1,202	1,492	3,014	$p < 0,005$
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	+ 8,8	15	+0,590	1,724	1,323	n.s.
Viskosität des Plasmas bei Schergrad 78 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+0,23	14	+0,016	0,103	0,581	n.s.
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	+0,44	15	+0,029	0,093	1,207	n.s.
Viskosität des Plasmas bei Schergrad 39 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	-0,16	14	-0,011	0,175	0,235	n.s.
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	+0,35	15	-0,023	0,203	0,439	n.s.
Viskosität des Plasmas bei Schergrad 15,6 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	-1,20	14	-0,085	0,268	1,187	n.s.
Veränderungen in cps nach 28 Tagen	+2,40	15	+0,160	0,394	1,573	n.s.
Triglyceride						
Veränderungen in mg% nach 14 Tagen	+ 806	15	+53,73	137,3	1,515	n.s.
Veränderungen in mg% nach 28 Tagen	+ 452	15	+30,13	76,5	1,523	n.s.
Cholesterin						
Veränderungen in mg% nach 14 Tagen	+ 60	15	+ 4,0	50,71	0,305	n.s.
Veränderungen in mg% nach 28 Tagen	+ 90	15	+ 6,0	25,36	0,916	n.s.

Parameter:

$\sum d$ = Summe der Differenzen
n = Anzahl der Patienten
$\bar{d}$ = Mittelwert der Differenzen
s_d = Standardabweichung der Differenzen
t = Prüfgröße (Testquotient Student)
n.s. = nicht signifikant
$p <$ = Irrtumswahrscheinlichkeit

Übersicht B — Medikament: Bendigon R

Statistische Auswertung der Meßergebnisse der Tabellen 12 - 23

(t-Test nach Student)

	$\sum d$	n	$\bar{d}$	s_d	t	Signifikanz
Thrombozytenaggregationstest						
Veränderungen des PAT nach 7 Tagen	-4,5	10	-0,45	0,864	1,647	n.s.
Veränderungen des PAT nach 14 Tagen	-3,5	10	-0,30	0,918	1,033	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 78 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	+1,19	10	+0,119	0,318	1,183	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+1,75	10	+0,175	0,434	1,275	n.s.
Hämatokrit						
Veränderungen in Vol.-% nach 7 Tagen	+3,7	10	+0,37	1,573	0,744	n.s.
Veränderungen in Vol.-% nach 14 Tagen	+7,8	10	+0,78	2,147	1,149	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 39 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	+1,99	10	+0,199	0,406	1,549	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+2,99	10	+0,299	0,513	1,843	$p<0,05$
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 15,6 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	+1,2	10	+0,12	1,059	0,358	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+3,4	10	+0,34	0,975	1,102	n.s.
Viskosität des Vollblutes bei Schergrad 7,8 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	-5,07	10	-0,507	2,427	0,660	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+1,67	10	-0,167	2,203	0,240	n.s.
Viskosität des Plasmas bei Schergrad 78 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	-0,15	10	-0,015	0,125	0,379	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	+0,25	10	+0,025	0,084	0,941	n.s.
Viskosität des Plasmas bei Schergrad 39 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	-0,87	10	-0,087	0,225	1,222	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	-0,43	10	-0,043	0,186	0,731	n.s.
Viskosität des Plasmas bei Schergrad 15,6 sec^{-1}						
Veränderungen in cps nach 7 Tagen	-1,4	10	-0,14	0,400	1,106	n.s.
Veränderungen in cps nach 14 Tagen	-1,6	10	-0,16	0,408	1,240	n.s.
Kalium						
Veränderungen in mval/l nach 7 Tagen	-3,4	10	-0,34	0,306	3,513	$p<0,005$
Veränderungen in mval/l nach 14 Tagen	-3,7	10	-0,37	0,421	2,779	$p<0,0125$
Arterieller peripherer Mitteldruck						
Veränderungen in mm Hg nach 7 Tagen	-144	10	-14,4	7,516	6,058	$p<0,0005$
Veränderungen in mm Hg nach 14 Tagen	-204	10	-20,4	9,571	6,740	$p<0,0005$

Parameter

$\sum d$ = Summe der Differenzen
n = Anzahl der Patienten
$\bar{d}$ = Mittelwert der Differenzen
s_d = Standardabweichung der Differenzen

t = Prüfgröße (Testquotient Student)
n.s. = nicht signifikant
p < = Irrtumswahrscheinlichkeit

C) DISKUSSION

1. Plättchenaggregation

Wie aus den Untersuchungen von K.Breddin und I.Scharrer hervorgeht, ist es bisher nur mit Acetylsalizylsäure (Aspirin^{R}, Colfarit^{R}) gelungen, über einen längeren Zeitraum den PAT zu normalisieren (4). Durch die Einnahme von 1 bis 3 Gramm pro Tag wird der PAT bei Patienten mit gesteigerter Aggregationsbereitschaft innerhalb weniger Stunden gebessert bzw. normalisiert. Dieser Effekt ist verhältnismäßig lange nachweisbar und läßt sich durch tägliche Dosen von 1 - 1,5 Gramm aufrechterhalten; nach Absetzen der Acetylsalizylsäure hält die Wirkung 7 Tage an.

Das Gichtmittel Sulfinpyrazon (= Anturano^{R}) wird derzeit an 26 mediz. Zentren der USA und KANADAS in einem klinischen Großversuch " The Anturane Reinfarction Trial " gegen Plazebo auf die Verhinderung eines Reinfarktes untersucht. Damit soll die antithrombotische Wirkung vorangegangener kleinerer Studien bestätigt werden, wonach Anturano^{R} u.a. in vitro und in vivo die Adhäsion und Aggregation der Plättchen erschwert (17). Es ist also prinzipiell möglich, die Aggregation der Thrombozyten medikamentös zu beeinflussen.

Auf der Suche nach weiteren Medikamenten oder Medikamentenkombinationen, die als oral gut verträgliche Thrombozytenaggregationshemmer zur Thromboembolieprophylaxe und zur Therapie obliterierender Angiopathien geeignet wären und damit eine Dauerantikoagulation dieser Patienten ent-

behrlich machen könnten, wurden zwei Präparate, Bay h 5800 und Bendigon R, untersucht. Von beiden Kombinationspräparaten wurde ein aggregationshemmender Effekt erwartet.

Bay h 5800

Die Therapie der Patientengruppe A (15 Männer) mit Bay h 5800 ergab sowohl nach 14 als auch nach 28 Tagen Medikation keine signifikante Änderung des PAT.
Betrachtet man innerhalb dieser Gruppe gesondert das Ergebnis bei den 8 Patienten, die einen Tag vor Beginn der Medikation einen pathologischen PAT (= PAT-Stufen zwischen 3 und 5) aufwiesen, so zeigt sich auch hier durch die Behandlung keine Verringerung des PAT. Bei 7 Patienten, die unmittelbar vor der Medikation einen normalen PAT (= PAT-Stufen zwischen 1 und 2-3) aufwiesen, ergab sich während der Behandlung sogar eine signifikante Erhöhung des PAT ($p<0,025$), also das Gegenteil der erwarteten Wirkung.

Bendigon R

In der Patientengruppe B (10 Männer) konnte bei der Therapie mit dem Antihypertonicum Bendigon R eine signifikante Änderung des PAT ebenfalls nicht erreicht werden. Wenn sich auch nach 7-tägiger Medikation eine merkliche Tendenz zur Verringerung der PAT-Stufen zeigte, so war diese jedoch nach weiteren 7 Tagen nicht mehr festzustellen.
Die von Breddin beschriebene Hemmung der Thrombozytenaggregation durch Nikotinsäure bzw. ihre Derivate (2) konnte auch in dieser Patientengruppe nicht beobachtet werden.

2. Hämatokrit

Bay h 5800

Der Hämatokrit-Wert war bei einem als Norm definierten Bereich von 40 - 46 % für Männer vor der Behandlung mit Bay h 5800 in 6 von 15 Fällen normal. In den restlichen 9 Fällen wurden Werte zwischen 46,2 % und 51,4 % gemessen. Von diesen 9 zu Anfang über die Norm erhöhten Werten fielen bis zum Ende der Behandlung 7 ab, 4 davon in den Normbereich; bei 2 Patienten erhöhte sich der bereits pathologische Hämatokrit weiter.
Von den 6 normalen Hämatokrit-Werten zu Beginn der Therapie fielen unter der Behandlung 3 ab und 3 stiegen an, einer davon in den pathologischen Bereich.
Im Durchschnitt aller Patienten veränderten sich die Werte im Laufe der Therapie nur unwesentlich; der Wert am 14. Tag nach Behandlungsbeginn (= 45,9 %) lag um 0,4 %, der am Ende der Behandlung (= 45,8 %) um 0,5 % niedriger als der Ausgangswert (= 46,3 %).

Bendigon ^{R}

Der Hämatokrit-Wert der Hochdruckpatienten war vor Beginn der Therapie mit Bendigon ^{R} nur bei 3 von 10 Patienten normal. Von den 7 Patienten mit Werten außerhalb des Normbereiches hatten sechs einen zu hohen (zwischen 46,6 und 52,5 %) und einer einen zu niedrigen (36,7 %) Hämatokrit-Wert.
Auch am Ende der 14-tägigen Therapie lag der Hämatokrit dieser 7 Patienten nicht im Normbereich; in 4 Fällen hatte sich der pathologische Wert weiter erhöht, bei 2 Pa-

tienten trat eine Senkung ein und ein Patient blieb weiterhin unterhalb der Norm (37 %).
Der Hämatokrit-Wert am 7. Tag nach Behandlungsbeginn (= 47,2 %) lag im Durchschnitt aller Patienten dieser Gruppe um 0,4 %, der am 14. Tag nach Behandlungsbeginn (= 47,6 %) um 0,8 % höher als der Ausgangswert vor der Behandlung (= 46,8 %).

3. Viskosität von Vollblut und Plasma

Bay h 5800

a) Schergrad 78 sec^{-1}

Vor der Behandlung der 15 Patienten mit Bay h 5800 wurden bei Schergrad 78 sec^{-1} Viskositäten des Vollblutes zwischen 4,38 und 5,64 cps und des Blutplasmas zwischen 1,33 und 1,58 cps gemessen. Der entsprechende Durchschnittswert betrug 4,94 cps bzw. 1,48 cps. Auffallend während der Therapie war hier ein nahezu konstantes Verhalten der Vollblutviskosität, die nach 14 Tagen nur um 0,01 cps auf 4,93 cps abfiel. Dieser Wert war auch nach dem 28. Tag zu beobachten. Die Hämatokrit-Werte betrugen 46,3 % vor der Behandlung, 45,9 % in der Mitte und 45,8 % am Ende der Behandlung und zeigten damit ein fast paralleles Verhalten zur Vollblutviskosität, das auch im einzelnen bei 13 von 15 Fällen zu sehen war.
Die Viskosität des Plasmas stieg im Mittel von 1,48 cps auf 1,50 cps nach 14 Tagen und weiter auf 1,51 cps am 28. Tag der Behandlung, was mit der Erhöhung des Mittelwertes des PAT von 2,9 auf 3,0 korreliert. Die statistische Prü-

fung ergab bei dieser Schergeschwindigkeit jedoch bei keinem Parameter eine signifikante Änderung.

b) Schergrad 39,5 sec^{-1}

Die Ausgangswerte der Viskosität für Vollblut lagen bei dieser Schergeschwindigkeit zwischen 5,11 und 6,64 cps (Mittelwert 5,90 cps), die für Plasma zwischen 1,24 und 1,61 cps (Mittelwert 1,44 cps). Die Therapie mit dem Präparat Bay h 5800 zeigte auch hier nur unwesentliche, nicht signifikante Veränderungen. Der Mittelwert der Vollblutviskosität war von 5,90 cps nach 14 Tagen um 0,05 cps auf 5,85 cps und nach weiteren 2 Wochen um 0,01 auf 5,84 cps abgefallen. Die Plasmaviskosität fiel von 1,44 cps nach 14 Tagen auf 1,42 cps ab, um bis zum Ende der Behandlung über den Ausgangswert auf 1,46 cps anzusteigen.

c) Schergrad 15,6 sec^{-1}

Die Viskositätswerte vor der Behandlung streuten für Vollblut zwischen 7,20 und 10,00 cps (Mittelwert 8,68 cps) und für Plasma zwischen 1,80 und 2,40 cps (Mittelwert 1,96 cps). Die Vollblutviskosität stieg nach 14 Tagen um 0,26 cps von 8,68 auf 8,94 cps an und fiel am Ende auf 8,81 ab. Die Viskosität des Plasmas sank um 0,9 auf 1,87 cps nach 14 Tagen und erreichte am 28. Tag der Behandlung 2,11 cps. Bemerkenswert ist hier, daß am Ende der Medikation sowohl die Vollblut- als auch die Plasmaviskosität im Mittel höher war als vor Beginn der Therapie. Der Viskositätsanstieg lag aber in beiden Fällen noch unterhalb der Signifikanzgrenze.

d) Schergrad 7,8 sec^{-1}

Die Viskosität des Vollblutes stieg im Durchschnitt bei der langsamsten Schergeschwindigkeit nach 14-tägiger Behandlung von 12,63 cps um 1,20 cps auf 13,83 cps signifikant an ($p < 0,005$). Am Ende der Therapie fiel der Mittelwert auf 13,22 cps ab und war damit gegenüber dem Ausgangswert nicht mehr signifikant erhöht.
Auf die Bestimmung der Plasmaviskosität wurde hier verzichtet, weil die Meßgenauigkeit des Gerätes bei dieser Schergeschwindigkeit in Verbindung mit der niederen Viskosität zu gering ist.

Bendigon ^{R}

a) Schergrad 78 sec^{-1}

Vor der Behandlung der 10 Hochdruck-Patienten mit Bendigon ^{R} wurden bei Schergrad 78 sec^{-1} Viskositäten des Vollblutes zwischen 4,03 und 5,67 cps und des Blutplasmas zwischen 1,40 und 1,79 cps gemessen. Der Durchschnittswert betrug 5,11 cps (Vollblut) und 1,56 cps (Plasma).
Das Ergebnis der Medikation war ein Anstieg der Vollblutviskosität von 5,11 cps um 0,12 cps auf 5,23 cps nach 7 Tagen und nach weiteren 7 Tagen auf 5,28 cps. Diese Werte korrelierten eindeutig mit dem Verhalten des Hämatokrits, der vor Beginn 46,8 % betrug, nach 7 Tagen um 0,4 % auf 47,2 % und am Ende der Therapie um weitere 0,4 % auf 47,6 % anstieg.
Die Viskosität des Plasmas fiel zunächst von 1,56 cps um 0,01 cps auf 1,55 cps ab, um am Ende 0,03 cps über den

Ausgangswert, also auf 1,59 cps anzusteigen.
Insgesamt war keine der Veränderungen statistisch signifikant.

b) Schergrad 39 sec^{-1}

Die Ausgangswerte der Viskosität für Vollblut lagen bei dieser Schergeschwindigkeit zwischen 4,53 und 6,86 cps (Mittelwert 6,10 cps), die für Plasma zwischen 1,31 und 2,04 cps (Mittelwert 1,55 cps). Die Vollblutviskosität zeigte nach 7 Tagen eine Erhöhung um 0,20 cps auf 6,30 cps und am Ende der Behandlung um weitere 0,10 cps auf 6,40 cps. Die Plasmaviskosität fiel zunächst von 1,55 cps um 0,09 cps auf 1,46 cps nach 7 Tagen ab und verblieb am Ende bei 1,50 cps noch unter dem Ausgangswert. Der Anstieg der Vollblutviskosität am Ende der Behandlung war gegenüber dem Ausgangswert statistisch signifikant ($p < 0,05$). Alle anderen Veränderungen erreichten nicht das Signifikanzniveau.

c) Schergrad 15,6 sec^{-1}

Die Viskositätswerte streuten vor der Behandlung mit Bendigon ^{R} für Vollblut zwischen 7,00 und 12,00 cps (Mittelwert 9,48 cps) und für Plasma zwischen 2,00 und 3,20 cps (Mittelwert 2,16 cps). Im Mittel zeigten die Werte der Vollblutviskosität im Laufe der Therapie eine ansteigende Tendenz (9,60 cps nach 7 Tagen und 9,82 cps nach 14 Tagen), die Plasmaviskositätswerte eine fallende Tendenz (2,02 cps nach 7 Tagen und 2,00 cps nach 14 Tagen).
Im Signifikanzbereich lag keine der Veränderungen.

d) Schergrad 7,8 sec^{-1}

Die Werte der Vollblutviskosität lagen vor der Behandlung im Durchschnitt zwischen 11,37 und 21,89 cps (Mittelwert 15,36 cps). Nach 7 Tagen Medikation fiel der Mittelwert um 0,50 cps auf 14,86 cps ab. Nach weiteren 7 Tagen am Ende der Therapie war der Mittelwert wieder um 0,17 cps über den Ausgangswert angestiegen. Auf eine Viskositätsmessung des Plasmas wurde beim geringsten Schergrad verzichtet.

4. Cholesterin und Triglyceride (Medikament Bay h 5800)

Die obere Normgrenze für den Cholesterinspiegel im Serum liegt aufgrund epidemiologischer Studien zwischen 220 und 250 mg %; für die Triglyceride ist die Normwertgrenze bei 150 mg % anzusetzen (18).

Das Durchschnittsalter der 15 Patienten der Gruppe A betrug 60 Jahre (von 44 - 72 Jahren). Die Lipidwerte vor der Medikation zeigten folgendes Bild:

10 Patienten hatten einen erhöhten Cholesterin- und Triglyceridwert,

2 Patienten hatten einen erhöhten Cholesterin- und normalen Triglyceridwert,

1 Patient hatte einen normalen Cholesterin- und erhöhten Triglyceridwert,

2 Patienten hatten einen normalen Cholesterin- und Triglyceridwert.

Von den 12 Patienten mit erhöhtem Cholesterinspiegel vor der Behandlung hatten 6 nach vierwöchiger Therapie einen niedrigeren Wert als vorher, während sich bei den weiteren 6 Personen der bereits bestehende pathologische Choleste-

rinspiegel weiter erhöht hat.
Von den 11 Patienten mit erhöhten Triglyceridwerten vor der Behandlung zeigte sich nach der 28-tägigen Medikation nur bei 4 eine Senkung, während bei 7 Patienten ein Anstieg zu verzeichnen war.
In der vorliegenden Untersuchung konnte durch die 14- bzw. 28-tägige Medikation der Patienten mit dem Prüfpräparat Bay h 5800 im Durchschnitt keine signifikante Wirkung auf die beiden Lipidparameter erzielt werden. Insgesamt betrachtet war sowohl beim Cholesterin als auch bei den Triglyceriden sogar eine geringe Erhöhung zu beobachten.
Wie aber aus vielen anderen Untersuchungen hervorgeht, kann die lipidsenkende Wirkung der Nikotinsäure bzw. ihrer Derivate als medizinisch gesichert gelten. Sie wird seit Jahren in der Therapie von Hyperlipidämien eingesetzt. Die ermittelten Werte in dieser Studie stehen daher im Widerspruch zu den Ergebnissen anderer Untersucher.
Als mögliche Gründe für die therapeutische Ineffizienz der Nikotinsäure bzw. ihres Derivats sind ein konkurrierendes Verhalten mit dem im Prüfpräparat enthaltenem Cinnarizin, eine zu kurze Behandlungsdauer oder eine zu niedrige Dosis zu diskutieren.

5. Blutdruck und Kalium (Medikament Bendigon ^{R})

Die Blutdruckwerte fielen nach 7-tägiger Therapie mit dem Kombinationspräparat Bendigon ^{R} im Durchschnitt von 170/105 auf 151/93 mm Hg und nach weiteren 7 Tagen auf 145/87 mm Hg ab. Die tägliche Tablettendosis wurde in

der zweiten Woche bei fünf Patienten von 1 auf 2 und bei zwei Patienten von 2 auf 3 erhöht, um den Blutdruck auf Normwerte zu senken. Über den ganzen Behandlungszeitraum konstant blieb die Dosierung bei zwei Patienten mit 1 Tablette und bei einem Patienten mit 2 Tabletten.
Das Kalium des Serums senkte sich während der Therapie im Durchschnitt um 0,37 mval/l bei jedem Patienten.
Die Besserungsfähigkeit des Hochdrucks war auch statistisch hoch signifikant ($p < 0{,}0005$). Die Verminderung des Kaliums im Serum war gleichfalls signifikant ($p < 0{,}0125$). Beide Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, die man an das Medikament und seine klinische Anwendung stellt.

D) ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden zweiteiligen Arbeit wurde zunächst bei 15 Patienten mit obliterierenden Angiopathien des Stadium II nach Fontaine der Einfluß des Präparates Bay h 5800 auf die Thrombozytenaggregation, den Hämatokrit, die Viskosität von Vollblut und Plasma bei verschiedenen Schergraden, das Cholesterin und die Triglyceride im Serum untersucht. Die 28-tägige Medikation mit Bay h 5800 erbrachte folgende wesentliche Befunde:

1. Das Präparat hatte keine aggregationshemmende Wirkung auf die Thrombozyten.
2. Das Vollblut zeigte bei allen vier Schergraden (78, 39, 15,6 und 7,8 sec^{-1}) keine merkliche Änderung der Viskosität.
3. Der Hämatokrit, der stets mit der Vollblutviskosität korrelierte, blieb nahezu unverändert.
4. Die Viskosität des Plasmas ergab keine signifikante Veränderung.
5. Das Cholesterin zeigte eine leichte Vermehrung und die Triglyceride eine Erhöhung bis nahe an die Signifikanzgrenze.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde bei 10 Patienten mit erhöhtem Blutdruck eine Therapie mit dem Antihypertonicum Bendigon ^{R} durchgeführt. Neben der Messung des Blutdrucks und des Kaliums wurde die Thrombozytenaggregation, der Hämatokrit, die Viskosität des Vollblutes und des Plasmas

bei verschiedenen Schergraden während der Therapie untersucht. Die 14-tägige Behandlung mit Bendigon ^{R} brachte folgende Ergebnisse:

1. Das Präparat bewirkte, wie bereits bekannt, einen hoch signifikanten Abfall des Blutdruckes und des Kaliums.
2. Eine Verringerung der Thrombozytenaggregation konnte nicht erzielt werden.
3. Ein Effekt auf die Viskosität des Vollblutes und des Plasmas war mit einer Ausnahme bei keinem Schergrad festzustellen. Bei Schergrad 39 sec^{-1} erhöhte sich die Viskosität des Vollblutes signifikant.
4. Der Hämatokrit korrelierte auch hier mit der Viskosität des Vollblutes.

E) LITERATURVERZEICHNIS

(1) Breddin, K.
Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten.
Schweiz. Med. Wochenschrift 95, 655 (1965).

(2) Breddin, K.
Experimental and Clinical Investigations on the Adhesion and Aggregation of Human Platelets.
Exp. Biol. a. Med., Vol.3, 14 - 23 (1968).

(3) Breddin, K., Bauke, J.
Thrombozytenagglutination und Gefäßkrankheiten.
Blut XI, 144 (1965).

(4) Breddin, K., Scharrer, I., Schepping, M.
Die Hemmung der Plättchenaggregation mit Azetylsalizylsäure.
Münchner Mediz. Wochenschrift 113, 1284 (1971).

(5) Dintenfass, L., et al.
Viscosity and clotting of blood in venous thrombosis and coronary occlusions.
Circulation Res. 14, 1 (1964)

(6) Dintenfass, L.
A preliminary outline of the blood high viscosity syndromes.
Arch. Intern. Med. 118, 427 (1966).

(7) Gauer, O.H.
Physiologie des Menschen, Band 3, Herz und Kreislauf, S. 181,
Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien 1972

(8) Geigy AG, Pharmazeutische Abteilung
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen,
6.Auflage, S. 32.

(9) Hess, H.
Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien.
Fortschritt der Medizin 88.Jg., 833 u. 923 (1970)

(10) Hess, H., Franke, I., Jauch, M.
Medikamentöse Verbesserung der Fließeigenschaft des Blutes.
Fortschritte der Medizin 91. Jg., 743 (1973).

(11) Kuschinsky, G., Lüllmann H.
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, 6. Auflage.
Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974.

(12) Mayer, G.A.
Blood viscosity in healthy subjects and patients with coronary heart disease.
Canad. Med. Ass. J. 91, 951 (1964).

(13) Mustard, J. F.
Platelets, thrombosis and vascular disease.
Canad. Med. Ass. J. 85, 621 (1961).

(14) Mustard, J.F., Murphy, E.A., Rowsell, H.C., Downie, H.G.
Platelets and atherosclerosis.
J. Atheroscler. Res. (Amsterdam) 4, 1 (1964).

(15) Schmid-Schönbein, H.
Normale Fließeigenschaft des Blutes und deren krankhafte Veränderungen.
Schweiz. Med. Wochenschrift 101, 1766-1772 (1971).

(16) Schmitt, G., Skrobek, R., Hauss, W.H.
Über die Wirkung von Cinnarizin auf die hochdruckbedingte Zellproliferation in Herz und Aorta im Tierexperiment.
Med. Welt 25, Heft 24, S.1096 - 1099 (1974).

(17) The Anturane Reinfarction Trial Research Group
Sulfinpyrazone in the Prevention of Cardiac Death after Myocardial Infarction.
New Engl. J. med. 298, S. 289 (1978)

(18) Von Klör, H.-U.
Die Epidemiologie der Hyperlipidämien.
Münchner Mediz. Wochenschrift 115 (1973) Nr.15

(19) Forth, W., Henschler, D., Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut-Wissenschaftsverlag
Mannheim/Wien/Zürich 1975

F) LEBENSLAUF

Am 17. Juli 1933 wurde ich als Sohn des Zimmermanns Johann Kißlinger und seiner Ehefrau Maria, geb. Lechner, in München geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule in München-Pasing wechselte ich 1944 in die Oberrealschule und verließ diese im Juli 1951 mit der mittleren Reife. Vom September 1951 bis Juli 1952 war ich als Fachschulpraktikant bei der Bundesbahn tätig.
Im Juli 1952 trat ich als Inspektoranwärter in den Dienst der Stadtverwaltung München und wurde ab November 1957 als Inspektor beim Bayerischen Staat (Staatsministerium des Innern) angestellt. Im Oktober 1962 wechselte ich zum Landkreis München und war von da an bis September 1972 in der Verwaltung des Kreiskrankenhauses München-Pasing als stellvertr. Verwaltungsleiter und vom Oktober 1972 bis Juni 1973 in der Krankenhaushauptverwaltung des Landratsamtes München tätig.
Vom September 1967 bis Juli 1970 besuchte ich die Oberstufenförderlehrgänge der Städt. Abendschule für Berufstätige und legte im Sept./Okt. 1970 beim Bayerischen Staatsministerium für Unterricht und Kultus das Begabtenabitur ab.
Im Sommersemester 1973 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität München das Studium der Humanmedizin. Mein Studium beendete ich im Mai 1979 mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.